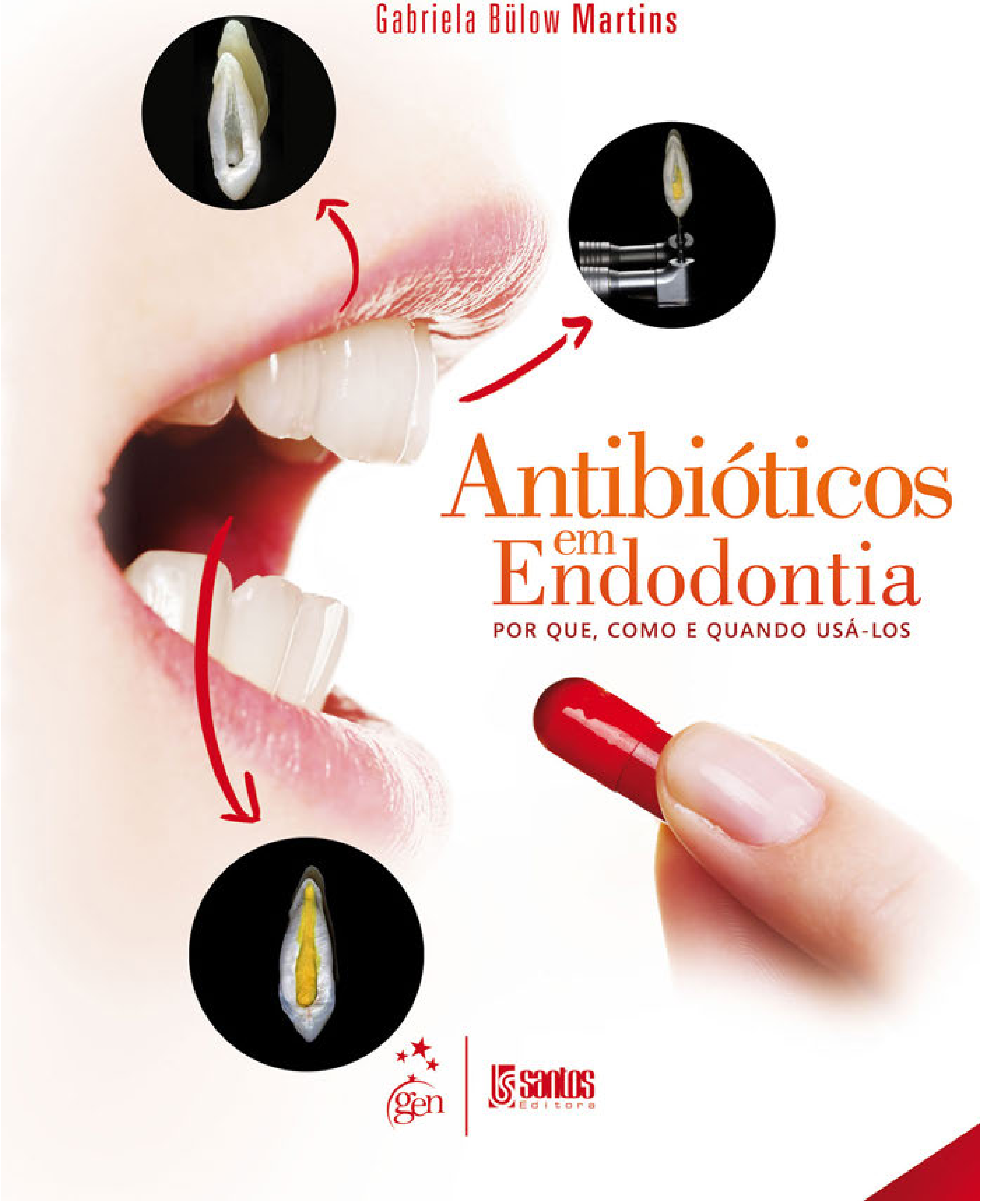
Ezilmara Leonor Rolim de **Sousa**
Gabriela Garcia **Torino**
Gabriela Bülow **Martins**



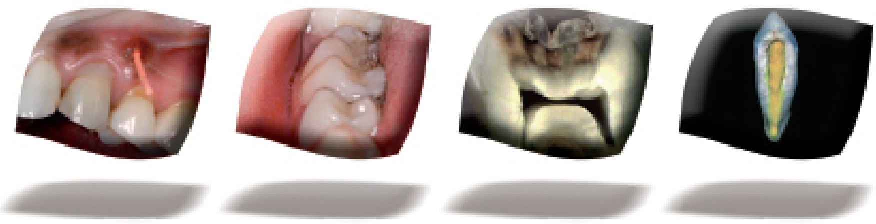
Antibióticos em Endodontia

POR QUE, COMO E QUANDO USÁ-LOS

gen | santos Editora

Antibióticos em Endodontia:

Por Que, Como e Quando Usá-los



LIVRARIA SANTOS EDITORA COM. IMP. LTDA.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Rua Dona Brígida, 701 – Vila Mariana
São Paulo – SP – CEP 04111-081
Tel.: (11) 5080-0770
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

■ Capa: Bruno Sales

■ Produção Digital: Geethik

■ Ficha catalográfica

S696a

Sousa, Ezilmara Leonor Rolim de Antibióticos em endodontia: por que, como e quando usá-los / Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino, Gabriela Bülow Martins. - 1. ed. - São Paulo: Santos, 2014.

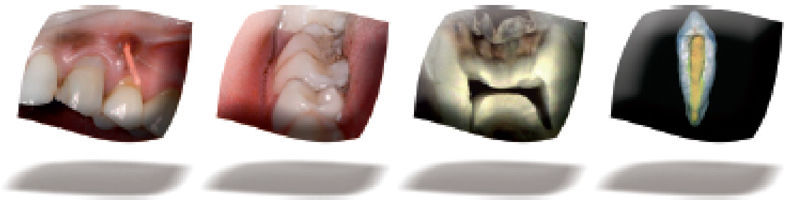
180 p.: il.

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-277-2587-3

1. Endodontia. 2. Antibióticos. I. Torino, Gabriela Garcia II. Martins, Gabriela Bülow. III. Título.

13-01862 CDD: 617.6342
CDU: 616.31418

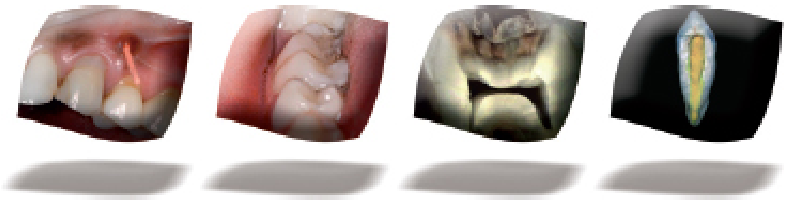


Colaboradores

Fábio Renato Manzolli Leite
Professor Adjunto na Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas – Rio Grande do Sul. Mestre e Doutor em Periodontia pela Faculdade de Odontologia – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – Araraquara, SP.

Rafael Guerra Lund
Professor Adjunto na Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas – Rio Grande do Sul. Doutor em Odontologia – área de concentração: Dentística – Faculdade de Odontologia – Universidade Federal de Pelotas – Rio Grande do Sul.

Rogério de Castilho Jacinto
Professor Adjunto na Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas – Rio Grande do Sul. Mestre e Doutor em Clínica Odontológica – área de concentração: Endodontia – Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas – São Paulo. Especialista em Endodontia pela Faculdade de Odontologia – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – Araçatuba, SP.



Dedicatória

À minha família, dedico este trabalho, diante de sua grandeza, pelo incentivo, compreensão e amor. Em particular, que este seja sempre um estímulo à minha princesa, Eliz Vitória, para colocar em prática todo e qualquer sonho, mesmo que para isso sejam exigidos muito esforço e dedicação.

Dedico também aos meus ex-alunos, aos atuais e aos futuros, que afloram em mim a vontade e a coragem de produzir um livro.

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa

Dedico este livro aos meus pais, Vitor Joaquim e Renelfa, e meus irmãos, Luciana, Vitor Hugo, César Augusto e Regis. Com seu amor, incentivo e apoio, minhas energias são fortalecidas e todas as conquistas se tornam possíveis. Fortalecer nossa união é meu verdadeiro grande estímulo. Sintam-se todos vitoriosos, pois esta realização é também de vocês.

Ao meu amado noivo, Marcelo Gastón, que me traz alegria, paz e coragem para enfrentar qualquer desafio com o pensamento elevado e a certeza de seu companheirismo. Esta realização é nossa.

Igualmente, dedico este livro a todos os que se põem a serviço da arte e da ciência da Odontologia e que buscam, por meio do conhecimento, a conquista da excelência profissional e, cientes de que essa busca é recompensadora, mesmo que infindável.

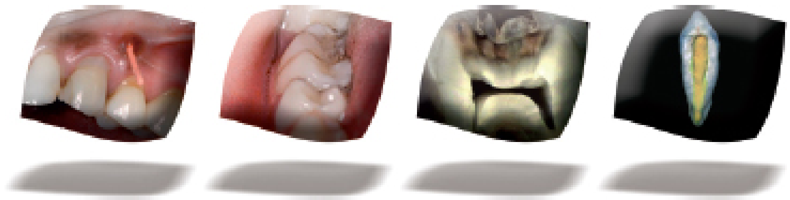
Gabriela Garcia Torino

Dedico aos meus pais, Fulvio e Sandra, que me concederam a base para a construção de meus princípios e valores. Sempre estiveram ao meu lado oferecendo apoio e dedicação, e permitiram um futuro de muita luz e oportunidades. Eles foram e sempre serão meu espelho na busca pelos ideais e na realização de meus sonhos.

Ao meu noivo, Vinicius, que com amor e compreensão jamais deixou de acreditar em meu potencial e sempre me incentivou a seguir em frente, mesmo diante dos obstáculos apresentados.

A todos os colegas e futuros colegas de profissão que exercem a Odontologia com sublimidade e buscam o conhecimento e o aprimoramento técnico.

Gabriela Bülow Martins



Agradecimentos

É com prazer que, a seguir, registramos nossa longa lista de agradecimentos, em razão da ajuda indispensável que recebemos de amigos, profissionais e colaboradores, por meio de incentivo e de contribuição científica, presenteando-nos com tal oportunidade, a qual, apenas por nós, autoras, seria impossível a concretização.

Inicialmente, nossa gratidão eterna a DEUS, pelo doce presente que foi nos permitir conduzir esta obra.

Assim, faz-se necessário que eu, Ezilmara, esclareça que este trabalho não poderia obter êxito sem a extraordinária cooperação e competência das cirurgiãs-dentistas *Gabriela Bülow Martins* e *Gabriela Garcia Torino,* que desempenharam um papel importante ao dar início a esta obra quando escreveram o seu trabalho de conclusão de curso (TCC), orientado por mim, sobre o tema *Avaliação do Conhecimento e Conduta dos Cirurgiões-dentistas no Uso de Antibióticos Sistêmicos em Endodontia.* Desta maneira, desejo mencionar o profundo débito que tenho com as autoras (minhas ex-alunas, orientadas, e agora minhas colegas), que, além da total dedicação, também me brindaram com sua amizade e parceria. Meu eterno agradecimento por me ajudarem a colocar um sonho no papel e concretizá-lo em forma de livro. [*Ezilmara Leonor Rolim de Sousa*]

Do mesmo modo, nós, Gabriela Garcia Torino e Gabriela Bülow Martins, com imensa satisfação, agradecemos a benção que nos foi dada ao receber a confiança de nossa orientadora e verdadeira Mestra, Profa. Dra. Ezilmara Leonor Rolim de Sousa. Ela foi nossa grande incentivadora e esteve sempre pronta para transmitir seu amplo conhecimento científico e sua paixão pela profissão, conduzindo-nos pelo belo caminho da pesquisa e da Endodontia. A concretização desse sonho só se torna real porque pudemos contar com sua confiança, sabedoria e determinação. Agradeceremos, eternamente, pela amizade que conquistamos e porque, juntas, soubemos formar uma verdadeira equipe em busca de crescimento e conhecimento. [*Gabriela Garcia Torino* e *Gabriela Bülow Martins*]

É de importância fundamental nosso agradecimento ao Prof. Dr. Rafael Guerra Lund, que no dia da defesa de TCC nos deu a ideia e, junto, o presente de realizarmos um livro sobre antibióticos.

Agradecemos com imenso carinho ao Prof. Dr. Fábio Renato Manzolli Leite, que nos momentos de aflição e angústia nos auxiliou na busca e na resolução das imagens inseridas nesta obra.

Agradecemos ao Prof. Dr. Rogério de Castilho Jacinto, por sua sabedoria endodôntica, que nos incentivou desde os primeiros passos, por seu apoio e auxílio na construção de esquemas ilustrativos e casos clínicos que enriqueceram esta obra.

Agradecemos às cirurgiãs-dentistas doutorandas de Endodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas –, Ana Pimentel e Thais Mageste, pelas imagens gentilmente cedidas, que muito auxiliaram na ilustração desta obra.

Agradecemos também às cirurgiãs-dentistas doutorandas de Endodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas –, Erika Manuela Asteria Clavijo e Aniele Carvalho Lacerda, pelo auxílio na confecção de algumas ilustrações desta obra, bem como pela amizade dedicada.

Aos Profs. Drs. Fábio Renato Manzolli Leite, Rafael Guerra Lund e Rogério de Castilho Jacinto, que colaboraram nos capítulos e, felizmente, corrigiram erros e omissões, auxiliando-nos no aperfeiçoamento deste livro.

Manifestamos nossa gratidão também à Profa. Dra. Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes, por sua atenção e seu carinho especial em elaborar o prefácio deste livro.

Agradecemos imensamente ao Prof. Dr. Clovis Monteiro Bramante, pelo empenho e dedicação que demonstrou

ao analisar o texto com riqueza de detalhes, realizando considerações importantes e comentários extremamente pertinentes a esta obra e, também, pelo carinho ao escrever o posfácio.

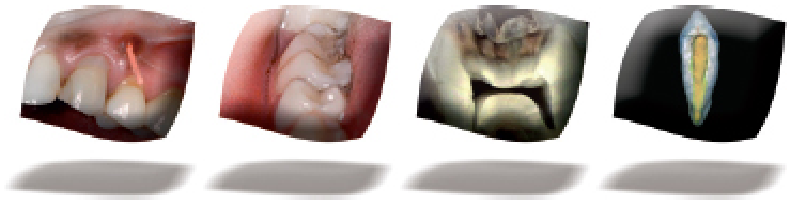
Finalmente, um agradecimento especial *às nossas famílias,* que sempre nos apoiaram e nos deram suporte para que nossos passos fossem mais firmes e seguros. Gostaríamos de agradecer, particularmente, *aos nossos pais,* que nos deram o sentido e a direção do caminho a trilhar, desde muito cedo, bem como as ferramentas para alcançar nossos objetivos e ideais. A vocês, nossa eterna gratidão.

Agradeço à minha filha querida, Eliz Vitória, por ter dado um sentido especial à minha vida e, ainda, por deixar a mamãe se ausentar, mesmo estando ao seu lado, para pensar, pesquisar e escrever muitas das linhas que compõem esta obra. Obrigada, meu amor. [*Ezilmara Leonor Rolim de Sousa*]

Agradeço com eterno carinho a meus pais e a meu noivo pela compreensão, apoio, confiança e incentivo nos momentos de dificuldade e de ausência durante o desenvolvimento desta obra. [*Gabriela Bülow Martins*]

Por fim, agradecemos a todos que, de algum modo, auxiliaram-nos na realização desta obra. Obrigada!

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa
Gabriela Garcia Torino
Gabriela Bülow Martins



Prefácio

O livro *Antibióticos em Endodontia: Por Que, Como e Quando Usá-los,* de autoria da Profa. Dra. Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, da mestranda Gabriela Garcia Torino e da especializanda Gabriela Bülow Martins, constitui valiosa fonte de informação para uma série de profissionais interessados no assunto. Pela sua abrangência, incluem-se no público-alvo alunos de graduação e pós-graduação, bem como pesquisadores das diversas áreas da Odontologia que almejam compreender por que, como e quando empregar antibióticos no decorrer da conduta terapêutica.

O uso de antibiótico na Odontologia é, a princípio, multidisciplinar e, portanto, está ao alcance de cirurgiões-dentistas generalistas, especialistas, mestres ou doutores nas mais diversas áreas da Odontologia e da Endodontia. Sob esta ótica, o livro aborda os fundamentos básicos que subsidiam a correta aplicação terapêutica dos antibióticos e especifica a conduta adequada em diversas situações clínicas, abordando a individualidade de cada situação e fundamentando-a em aspectos relativos à microbiologia e à farmacologia.

O conteúdo apresentado foi organizado de maneira didática, com o intuito de facilitar a compreensão daqueles que, diligentemente, queiram ampliar o campo de conhecimento na utilização dos antibióticos em procedimentos endodônticos.

Os cinco primeiros capítulos relacionam de modo simples e objetivo a relação entre conceitos, princípios básicos, mecanismo de atuação dos antibióticos, aspectos microbiológicos de interesse e as diferentes formas de resistência bacteriana aos antibióticos. É também relevante a apresentação da classificação dos diversos antibióticos, que visa facilitar o entendimento e subsidiar a decisão do uso desses medicamentos de maneira adequada e responsável na área de Endodontia.

No capítulo 6, as autoras analisam detalhadamente diversas situações clínicas que comumente geram dúvidas e acarretam o uso abusivo dos antibióticos. São apresentadas situações de pulpite irreversível, necrose pulpar sem envolvimento periapical aparente, necrose pulpar com envolvimento periapical, periodontite apical aguda (pericementite com envolvimento pulpar), abscesso apical agudo, abscesso apical crônico ou periodontite apical supurativa, sintomatologia e/ou exsudação persistente durante ou após o tratamento endodôntico, avulsão dentária e cirurgia parendodôntica. De extrema pertinência também são os esclarecimentos quanto à dose de ataque dos antibióticos e à duração do tratamento, que facilitam a utilização desses medicamentos nas diversas situações clínicas apresentadas.

No Capítulo 7, as autoras discorrem sobre o uso tópico dos antibióticos em Endodontia fundamentadas em uma ampla revisão bibliográfica. Deve-se mencionar, ainda, a importância da atualização e do entendimento quanto à utilização profilática dos antibióticos, sendo recomendado conferir as informações sobre esse tópico no Capítulo 8.

Os antibióticos vêm sendo utilizados de maneira indiscriminada, fruto da negligência ou do desconhecimento de muitos profissionais da área da saúde. Somada a isso, a prática da automedicação pelos pacientes sempre contribuiu para o aumento da resistência bacteriana. Felizmente, a partir das novas determinações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que impedem a venda de antibióticos sem a retenção de receita, é possível que, em parte, o problema seja atenuado. O Capítulo 9 busca propiciar a construção de um novo paradigma sobre esse assunto.

Nesta obra, as condutas terapêuticas são apresentadas de maneira clara, atual e com embasamento científico, favorecendo, sobretudo, o entendimento para subsidiar escolhas adequadas e responsáveis quanto ao uso dos antibióticos.

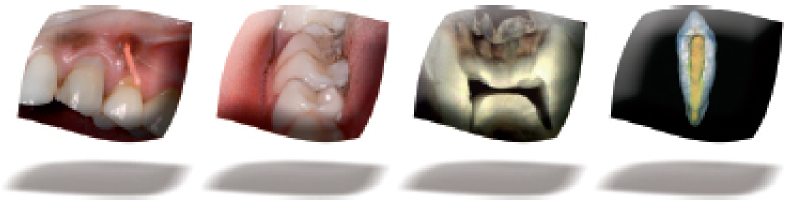
Faço votos de que o leitor aprecie os conhecimentos enfatizados e que esta obra alcance a finalidade de disseminar informações sobre o uso correto de antibióticos em procedimentos endodônticos. A fim de cumprir tal

intento, as autoras contaram com a colaboração de professores altamente qualificados e que se dedicam à clínica odontológica, prescrevendo a medicação antibiótica no tratamento de infecções bacterianas agudas como complemento dos procedimentos de descontaminação local, na dose e no tempo adequados. Finalmente, quero mencionar o empenho que a Profa. Dra. Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, a mestranda Gabriela Garcia Torino e a especializanda Gabriela Bülow Martins demonstraram durante a elaboração deste livro, razão pela qual externo minha admiração.

Este livro era o que faltava na Endodontia. A Odontologia e nossos colegas profissionais bem o merecem!

Profa. Dra. Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes

Professora Titular da Área de Endodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas – São Paulo. Pós-doutora pelo Departamento de Biologia Oral, Universiade Estadual de Ohio – Columbus – EUA.



Apresentação

Logo que foram descobertos e passaram a ser utilizados pela população como medicamentos contra infecções bacterianas, os antibióticos demonstraram bons resultados e, por consequência, seu uso foi popularizado. Contudo, o uso abusivo e indiscriminado, associado a prescrições imprecisas e à automedicação, levou à diminuição na eficácia da maioria desses fármacos devido à seleção de cepas bacterianas resistentes. Esses microrganismos, denominados superbactérias, representam um desafio no controle de infecções, pois há resistência bacteriana até mesmo contra as classes de antibióticos de última geração.

As normas vigentes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) quanto à venda de antibióticos, as quais exigem a retenção da receita médica ou odontológica, buscam restringir o uso, até então corriqueiro, de antibióticos na ausência de indicação precisa e que justifique sua utilização. Em razão disso e da crescente incidência da resistência bacteriana, é requerido aos profissionais da saúde atualização constante e conscientização quanto aos efeitos negativos que recaem sobre a população mundial quando os antibióticos são indevidamente utilizados.

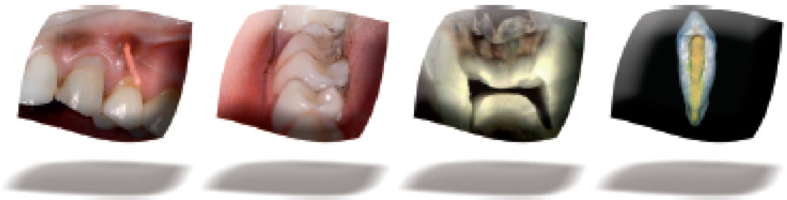
A Endodontia representa uma das especialidades que atua diretamente sobre processos infecciosos de origem dentária, os quais podem ou não requerer auxílio terapêutico com a administração de antibióticos, exigindo, assim, muita sabedoria dos profissionais dessa área.

Esta obra, direcionada aos acadêmicos e profissionais da Odontologia, tem o objetivo de disponibilizar informações a respeito das condutas apropriadas frente às diversas situações clínicas endodônticas relacionadas ao uso adequado de antibióticos tópicos e sistêmicos; busca, ainda, fornecer material didático direcionado a cursos de graduação e pós-graduação, bem como uma fonte de pesquisa quanto ao tema. Deseja-se enfatizar aos leitores a necessidade de conscientização e, sobretudo, de responsabilidade no momento da prescrição de antibióticos, destacando as consequências advindas de seu uso abusivo.

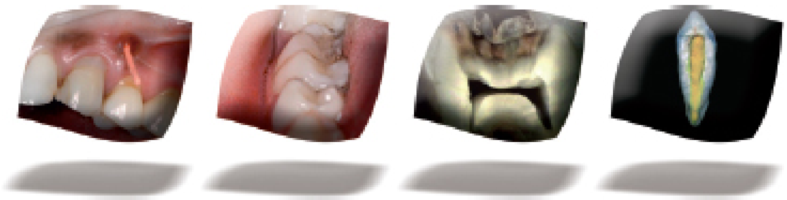
Muito atual e fundamentada em uma revisão ampla da literatura nacional e internacional, esta obra aborda os principais tópicos relacionados aos antibióticos na área da Endodontia, tentando responder aos principais questionamentos apresentados pelos acadêmicos, cirurgiões-dentistas e especialistas na área. Os textos são divididos em capítulos que tratam sobre a classificação dos antibióticos na Odontologia; resistência bacteriana; microbiologia endodôntica; uso dos antibióticos sistêmicos e tópicos na Endodontia; indicações de profilaxia antibiótica e prescrição adequada dos antibióticos.

A excelência na conduta clínica em Endodontia é o foco principal desta obra, concentrando o conhecimento necessário para a prescrição de antibióticos frente às diferentes situações que se apresentam. Descreve-se por que, como e quando selecionar medicamentos antimicrobianos como auxiliares no tratamento, envolvendo conhecimentos básicos e essenciais a todos os profissionais e alunos de graduação, pós-graduação e especialização na área da Endodontia.

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa
Gabriela Garcia Torino
Gabriela Bülow Martins



Sumário



1 Introdução

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino e Gabriela Bülow Martins

A descoberta dos antibióticos representa um dos maiores avanços da humanidade. Doenças infecciosas, que representavam uma das principais causas de mortalidade até o início do século XX, passaram a ser controladas de modo extremamente eficaz.

Em 1928, Alexander Fleming observou que o crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus* foi inibido na área ao redor das colônias do fungo que havia contaminado uma placa de Petri. O fungo foi identificado como *Penicillium notatum,* e o componente ativo, isolado mais tarde, foi denominado penicilina. Em 1942, a penicilina começou a ser utilizada em pacientes, sendo, portanto, o primeiro antibiótico descoberto.

O termo "antibiótico" define uma substância produzida por um microrganismo ou similar e desenvolvida, total ou parcialmente, por síntese química que, em baixas concentrações, inibe ou destrói outros microrganismos.

Desde 1890, quando Miller observou pela primeira vez os microrganismos associados ao tecido pulpar inflamado, eles foram relacionados infecções de origem endodôntica. As vias de acesso pelas quais os microrganismos alcançam os túbulos dentinários são: cárie, desgaste na superfície dentária, linhas de fratura geradas por trauma, progressão e infecção periodontal via canais laterais, acessórios ou forame apical, infecções de dentes adjacentes e hematologicamente, por anacorese. Uma vez instalados no tecido pulpar e periodontal, os microrganismos podem tornar os tecidos cronicamente inflamados e ainda levar à necrose pulpar.

Os microrganismos são, portanto, reconhecidos como os agentes etiológicos de praticamente todas as patologias pulpares e perirradiculares. Embora fatores físicos e químicos possam induzir a uma inflamação perirradicular, as evidências indicam que os agentes microbiológicos são essenciais para a progressão e a perpetuação de uma lesão inflamatória perirradicular.

Assim, o tratamento dos canais radiculares tem como principais objetivos: combater bactérias; neutralizar e remover os subprodutos bacterianos e substratos do interior dos canais radiculares por meio de métodos químico-mecânicos adequados que consigam romper e destruir o ecossistema microbiano; e impedir que microrganismos e seus subprodutos tóxicos atinjam os tecidos periapicais, causando alterações nessa região.

Ocasionalmente, as bactérias superam as defesas do hospedeiro e invadem os tecidos periapicais. Entretanto, mesmo sem invasão direta, as bactérias produzem enorme quantidade de produtos que se difundem para os tecidos periapicais pelo sistema de canais radiculares. O desenvolvimento de reação inflamatória periapical pelos agentes irritantes pode ser destrutivo para os tecidos adjacentes e contribuir para sinais e sintomas diversos. Consequentemente, infecções sérias podem se desenvolver, dependendo da patogenicidade dos microrganismos envolvidos e da resistência do hospedeiro.

A maioria das infecções endodônticas é tratada sem a necessidade de antibióticos sistêmicos. Para a resolução de tais situações, é suficiente o adequado preparo químico-mecânico do sistema de canais radiculares, com o auxílio de medicações intracanais. Antibióticos sistêmicos são indicados quando existe envolvimento sistêmico ou evidências de disseminação da infecção, e podem ser empregados para uso profilático quando não existe infecção, mas risco para tal. Pacientes imunologicamente comprometidos sob risco aumentado de infecção devem receber

profilaxia antibiótica, de acordo com o regime proposto pela American Heart Association (AHA). Logo, o papel dos antimicrobianos no tratamento das infecções deve ser apenas como auxiliar na terapêutica, ajudando a limitar o processo e criando condições para que o hospedeiro possa eliminar os agentes causais de maneira rápida e eficaz por meio de seus mecanismos de defesa imunológica.

Atualmente, há uma grande preocupação quanto ao abuso terapêutico dos antibióticos, visto que um dos motivos fundamentais para o incremento da resistência bacteriana é o emprego indiscriminado desses fármacos por parte dos profissionais da área da saúde. Além disso, antibióticos podem ser responsáveis por diferentes efeitos adversos, incluindo interações medicamentosas, seleção e crescimento de microrganismos resistentes, náuseas, perturbações gastrintestinais, reações alérgicas potencialmente fatais e colites.

A resistência microbiana refere-se a cepas de microrganismos que são capazes de multiplicar-se em presença de concentrações de antimicrobianos mais altas do que as que provêm de doses terapêuticas ministradas a seres humanos. O desenvolvimento da resistência é um fenômeno biológico natural que ocorreu após a introdução de agentes antimicrobianos na prática clínica; entretanto, o uso desmedido e irracional desses agentes tem contribuído para o aumento desse problema.

Pode-se afirmar que o uso indiscriminado desses medicamentos é a principal causa de múltiplos e preocupantes tipos de resistência bacteriana e seleção de microrganismos resistentes, o que tem gerado consequências desastrosas para a humanidade. Os antimicrobianos são os únicos medicamentos que atuam não apenas no paciente, mas em todo o ecossistema no qual ele está inserido, com repercussões potenciais profundas, sendo que as taxas de resistência variam de acordo com o local de utilização de antimicrobianos. Essa discrepância na suscetibilidade bacteriana foi verificada em um estudo de Baquero (1996) em países da Europa, onde há expressiva diferença na resistência bacteriana, bem como na utilização dos antibióticos sistêmicos. Esse autor afirma que o uso dos antimicrobianos é elevado nos países mediterrâneos se comparado ao uso nos países centrais e do norte da Europa. Consequentemente, a resistência aos antibióticos pelos microrganismos é significativamente maior nos países localizados ao sul do continente do que nos demais. Da mesma maneira, estudos de van Winkelhoff et al., em 2000 e 2005, demonstraram que patógenos periodontais isolados de pacientes na Holanda e na Espanha apresentaram diferenças na suscetibilidade aos antibióticos. Tais informações confirmam a impossibilidade de um protocolo de utilização de antibióticos ser eficaz em todos os países. Além disso, após determinados períodos, a eficácia desses fármacos pode diferir no mesmo espaço geográfico.

A resistência bacteriana é preocupação mundial e objeto das mais atuais publicações sobre antimicrobianos. Em 1996, o mau uso dos agentes antimicrobianos e o surgimento de cepas com múltipla resistência foram destacados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o principal problema mundial.

Cabe ressaltar a importância do papel dos profissionais da saúde em melhorar as condições atuais referentes ao uso abusivo de antibióticos, sendo a Endodontia uma especialidade odontológica que se insere nesse contexto de conscientização quanto ao emprego de antibioticoterapia sistêmica.

Utilizar adequadamente antibióticos sistêmicos significa usá-los apenas quando forem indicados, empregando-se um esquema de tempo/dose apropriado. Para Sixel et al. (1995), a classe odontológica utiliza na clínica diária um razoável arsenal terapêutico. Entretanto, os cirurgiões-dentistas têm dificuldades no momento da escolha e no emprego dos medicamentos.

Diante do contexto exposto, conclui-se que é necessário enfatizar a conscientização e a responsabilidade do uso adequado de antibióticos não só na Endodontia, como também na Odontologia e em todas as demais áreas da saúde. Portanto, é de grande importância a realização de estudos que permitam detectar problemas na utilização de antimicrobianos/antibióticos e comparar sua aplicação em localidades geográficas diversas.

Esta obra visa auxiliar profissionais e acadêmicos da Odontologia que exercem a Endodontia e que, em muitas situações, apresentam dúvidas em relação a *por que, como e quando* utilizar o antibiótico diante das diversas situações clínicas.

Referências bibliográficas

Baquero F. Antibiotic resistance in Spain: what can be done? Clinical Infectious Diseases 1996;23:819-23.

Sixel, PJ, Lopes MB, Maia LC, Mandarino D. Observações atuais da prescrição de medicamentos em Odontologia, RBO 1995;52(1):2-6.

van Winkelhoff AJ, Gonzales DH, Winkel EG, Dellemijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Sanz M.

Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis: a comparison between The Netherlands and Spain. J Clinical Periodont 2000;27:79-86.

van Winkelhoff, AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. J Clinical Periodont 2005;32:893-898.

Bibliografia

Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em Odontologia. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.

Dahlén G, Moller AJR. Microbiology of endodontic infections. In: Slots J., Taubman, MA. Contemporary Oral Microbiology and Immunology. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992.

Longman LP, Preston AJ, Martin MV, Wilson NHF. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. Journal of Dentistry 2000;28:539–48.

Lopes HP, Siqueira Jr JF. Endodontia – Biologia e técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

Marsh P, Martin MV. Microbiologia Oral. 4.ed. São Paulo: Santos, 2005.

Mendes GL. Antimicrobianos de uso corrente em Odontologia. In: Wannmacher L, Ferreira MB C. Farmacologia clínica para dentistas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

Newman M, Kornman K. O uso de antibióticos e antimicrobianos na prática odontológica. 1. ed. São Paulo: Quintessence, 1997.

Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis. Endodontic Topics 2003;4:46–59.

Rodrigues FA, Bertoldi AD. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. Revista Ciência & Saúde Coletiva. 2007. Disponível em: <http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/ artigos>. Acesso em 19/11/2009.

Silva LAB, Perassi FT, Ito IY, Yamashita JC, Bonifácio KC, Filho MT. A presença de fungos nas infecções endodônticas. Rev. Fac. Odontol. Lins 2000;12(1,2):62-66.

Siqueira Jr. JF. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94(3):281-93.

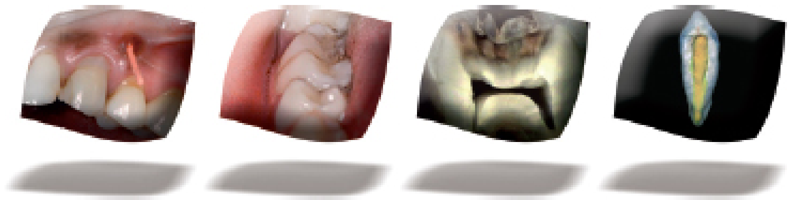
Skucaite N, Peciuliene V, Maciulskiene V. Microbial infection and its control in cases of symptomatic apical periodontitis: a review. Medicina (Kaunas) 2009;45(5):343-50.

Soares RG, Salles AA, Irala LED, Limongi, O. Antibioticoterapia sistêmica em endodontia: quando empregar? Stomatos 2005;11(21):33-40.

Sousa ELR. Análise microbiológica de canais radiculares associados a abscessos periapicais e a suscetibilidade de bactérias anaeróbias prevalentes frente a diversos antibióticos. 2003. Tese (Doutorado). Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Thomas DW, Satterthwarte J, Absi EG et al. Antibiotic prescription for acute dental conditions in the primary care setting. British Dental Journal 1996;181:401-04.

Wannmacher, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? Projeto de medicamentos e tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde – Brasil 2004;1(4).



2
Histórico dos Antibióticos

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino, Gabriela Bülow Martins e Rafael Guerra Lund

No final do século XIX e início do século XX, pesquisadores começaram a estabelecer possíveis relações entre moléculas específicas e o controle de microrganismos e infecções.

Em 1889, o micologista suíço Jean Paul Vuillemin (1861-1932), em um trabalho intitulado *Symbiose et antibiose,* propôs o termo "antibiose" como definição ao antagonismo dos seres vivos em geral na luta pela sobrevivência. O termo "antibiótico" foi introduzido mais tarde, em 1942, por Selman A. Waksman (descobridor da estreptomicina), que o definiu como uma substância produzida por microrganismos (bactérias, fungos ou actinomicetos) com ação antagonista ao desenvolvimento ou à vida de outros microrganismos e com capacidade de agir em pequenas concentrações no meio bioquímico do corpo humano. Contudo, o uso diário do termo passou a incluir agentes antibacterianos sintéticos, como as sulfonamidas e as quinolonas, as quais não são produzidas por microrganismos. Portanto, o conceito mais atual define os antibióticos como compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano.

O primeiro cientista a estudar o efeito inibitório de substâncias químicas sobre as bactérias e aplicar seus conhecimentos diretamente na medicina foi Joseph Lister, em meados de 1860. Lister (1827-1912) introduziu o conceito de esterilização quando testou uma solução de ácido carbólico (fenol) para esterilizar instrumentos cirúrgicos. Sua técnica mostrou-se eficaz na diminuição das taxas de morbidade e mortalidade associadas às cirurgias. No entanto, o efeito tóxico do fenol acabou restringindo seu uso em pacientes.

Devido à alta prevalência de doenças infecciosas no século XIX, em especial a tuberculose, a sífilis e a febre puerperal, grandes esforços foram empregados para que medicações antibacterianas eficientes fossem descobertas. Em 1877, os cientistas franceses Louis Pasteur (1822-1895) e Jules François Joubert (1824-1907) observaram como o crescimento de uma dada espécie bacteriana (neste caso, o bacilo do *anthrax*), em meio de cultura, poderia ser afetado se ao mesmo tempo crescesse nele outra espécie microbiana.

Mais tarde, em 1882, o médico alemão Robert Koch (1843-1910) demonstrou que as bactérias podiam causar doenças quando identificou o bacilo causador da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis,* também conhecido como bacilo de Koch). Foi com a elaboração dos quatro postulados de Koch (usados até hoje na descoberta de patógenos) que os pesquisadores começaram a realizar estudos relacionados à antibiose.

A primeira substância a ser isolada pelos cientistas foi a piocianase, extraída da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* por Emmerich & Low em 1899. Eles observaram que bactérias patogênicas eram habitualmente destruídas em meios onde havia crescimento da *Pseudomonas aeruginosa,* entretanto, não houve desdobramentos terapêuticos que fortalecessem essa descoberta.

Pasteur é citado como o primeiro cientista a reconhecer o potencial clínico dos produtos microbianos como agentes terapêuticos. Contudo, os primeiros sucessos em terapêutica antimicrobiana com substâncias de estrutura

química conhecida são atribuídos a Paul Ehrlich (1854-1915), estudante de medicina na Alemanha que investigou uma “bala mágica” que poderia combater e destruir patógenos. Essa ideia forneceu a base para a quimioterapia, termo que Paul Ehrlich formulou em 1906 e que pode ser definido como o uso de substâncias químicas sintéticas, semissintéticas e naturais que inibem seletivamente organismos específicos causadores de doenças infecciosas ou que apresentam eficácia no tratamento do câncer. Ehrlich utilizou compostos químicos projetados para se fixarem a proteínas, carboidratos ou gorduras, logo esses compostos interfeririam não apenas nos microrganismos, mas também nos tecidos do hospedeiro. Após o entendimento de que um fármaco antimicrobiano útil deveria apresentar toxidade seletiva, ou seja, ser seletivamente tóxica aos patógenos, Ehrlich, em 1910, encontrou um agente quimioterápico chamado Salvarsan®, derivado de arsênico, o qual foi utilizado como tratamento de escolha da sífilis até 1940, quando, então, foi substituído pela penicilina.

O primeiro antibiótico foi descoberto casualmente, diferente das sulfonamidas, que foram desenvolvidas a partir de uma série de compostos químicos industriais. O início das investigações desse achado data de 1928, quando Alexander Fleming (1881-1955), médico bacteriologista escocês, antes de descartar algumas placas com culturas de *Staphylococcus aureus* contaminadas por fungo, observou um curioso padrão de crescimento nelas. Fleming percebeu que, embora um profuso crescimento de estafilococos ocupasse a superfície do meio ágar, uma ampla área em torno da colônia do fungo não apresentava crescimento bacteriano. Essa cuidadosa observação o levou a supor que o fungo secretava alguma substância que se mostrava tóxica para a bactéria. Após pesquisas, Fleming mostrou que culturas do fungo impediam o crescimento de *Staphylococcus* spp., mesmo quando diluídas até 800 vezes. O fungo foi identificado como *Penicillium notatum* e o inibidor ativo produzido por esse fungo foi denominado, por Fleming, penicilina.

Klarer e Meitzsch, em 1932, sintetizaram um corante tecidual vermelho com ação antibacteriana, descrito por Gerhard Domagk; o fármaco chamava-se Prontosil® e foi precursor das sulfonamidas ou sulfas. No final da década de 1940, o aparecimento da resistência bacteriana à sulfonamida gerou empenho pela busca de novas substâncias, influenciando Howard Florey e seus colegas em novas descobertas, sendo a penicilina um de seus objetos de estudo.

Os escritos originais de Fleming revelam o uso da penicilina em meios de cultura para suprimir o crescimento da microbiota oral e facilitar o isolamento do *Haemophilus influenzae.* A partir de 1943, ela começou a ser produzida em larga escala, iniciando-se a era dos antibióticos.

Em 1940, sob estímulo da Segunda Guerra Mundial, uma equipe de cientistas da Universidade de Oxford chefiada por Howard Florey (1898-1968) e Ernst Chain (1906-1979) retomou as pesquisas de Fleming e foi capaz de produzir uma quantidade suficiente de penicilina amorfa para conduzir estudos em animais; no ano seguinte, obteve sucesso com o primeiro teste clínico da penicilina ao tratar pacientes com severas infecções causadas por estreptococos e estafilococos. Estudos intensivos nos Estados Unidos levaram ao isolamento de linhagens de *Penicillium* spp. altamente produtoras para a obtenção em massa do antibiótico. A mais famosa dessas linhagens foi originalmente isolada a partir de um melão cantalupo adquirido em um mercado em Peoria, Illinois. Assim, a penicilina, descoberta em 1928 e com uso clínico definido em 1940, deu origem à mais variada e utilizada classe de antibióticos, os betalactâmicos.

Em 1944, em busca de antibióticos com efeitos menos tóxicos, Selman A. Waksman (1888-1973) e Albert Schatz (1920-2005) isolaram a estreptomicina de uma cepa de *Streptomyces,* o primeiro medicamento efetivo contra a tuberculose. Em 1948, após isolar diversos antibióticos que apresentavam alta toxidade, Waksman isolou a neomicina.

Desde então, a pesquisa de antimicrobianos centrou-se principalmente na busca de novas biomoléculas e na possibilidade de alteração em tais moléculas, tornando-as mais eficazes no combate aos microrganismos patogênicos.

De acordo com Montgomery (1991), não houve desenvolvimento de maior impacto sobre o tratamento das doenças que a descoberta e a introdução clínica dos fármacos antimicrobianos. Segundo o cientista, o desenvolvimento de grande número de novos antimicrobianos ocorrido nas últimas décadas foi necessário, em parte, devido à crescente incidência de resistência bacteriana adquirida. Entretanto, atualmente, o desenvolvimento e a aplicação terapêutica de novos antimicrobianos não são capazes de amenizar o crescente problema da resistência bacteriana. Para cada antibiótico descoberto são encontradas bactérias que lhe são resistentes e limitam sua utilidade terapêutica.

Referências bibliográficas

Montgomery EH. Princípios e mecanismos da antibioticoterapia. In: Neidle EA; Yagiela JA. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

Bibliografia

Blevins SM, Bronze MS. Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology. International Journal of Infectious Diseases 2010;14(9):744-51.

Campos LC. Resistência aos antibióticos. In: Silva, P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Coates AR, Hu Y. Novel approaches to developing new antibiotics for bacterial infections. British Journal of Pharmacology 2007;152(8):1147-54.

Ferreira MVC, Paes VR, Lichtenstein A. Penicilina: oitenta anos. Revista da Medicina 2008;87(4):272-6.

Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Química Nova 2010;33(3):667-79.

Jagusztyn-Krynicka EK, Wyszy'nska, A. The decline of antibiotic era – new approaches for antibacterial drug discovery. Polish Journal of Microbiology 2008;57(2):91-8.

Kaufmann SH, Schaible UE. 100th anniversary of Robert Kopch´s Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. Trends in Microbiology 2005;13(10):469-75.

Lacaz CS. Antibióticos. 3. ed. São Paulo: Edgard Blucher, 1975.

Lederberg J. Infectious history. Nova York: Science 2000; 288(5464):287-93.

Lopes HP, Siqueira Jr, JF. Endodontia – Biologia e técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

Nicolaou KC, Chen JS, Edmonds DJ, Estrada AA. Recent advances in the chemistry and biology of naturally occurring antibiotics. Angewandte Chemie (International Editon in English) 2009;48(4):660-719.

Roberts AP, Mullany P. Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance. Expert Review of Anti-Infective Therapy 2010;8(12):1441-50.

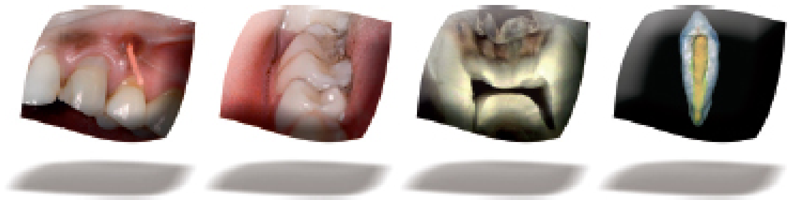
Todar K. General bacteriology: control of microbial growth. Todar's online textbook of bacteriology. Disponível em: <http://www.textbookofbacteriology.net>. Acesso em: 20/02/2011.

Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 6. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.

Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 8. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2005.

Wolcott R, Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? Plastic and reconstructive surgery 2011;127(Supl. 1):28S-35S.

Yim G. Attack of the superbugs: antibiotic resistance. The Science Creative Quarterly. 2006. Disponível em: <http://www.scq.ubc.ca/attack-of-the-superbugs-antibiotic-resistance/>. Acesso em: 26/06/2009.



3

Antibióticos Utilizados em Endodontia e suas Classificações

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino, Gabriela Bülow Martins e Fábio Renato Manzolli Leite

Em determinadas situações clínicas faz-se necessário o uso de fármacos sistêmicos como coadjuvantes ao tratamento endodôntico local, com o objetivo de contornar problemas que podem surgir na sequência do tratamento, como reação inflamatória, dor ou infecção, proporcionando, assim, maior conforto e segurança ao paciente. Os antibióticos sistêmicos devem ser usados em situações específicas: na profilaxia antibiótica durante a terapia endodôntica de pacientes de risco para a endocardite bacteriana; em conjunto com o debridamento mecânico e processos de drenagem em situações agudas; quando as infecções periapicais agudas apresentarem sinais e sintomas de disseminação do processo infeccioso, como febre, mal-estar, celulite ou trismo; e como complemento ao tratamento da infecção em pacientes imunologicamente debilitados.

A quimioterapia consiste no uso de substâncias químicas capazes de destruir agentes infecciosos, sendo esses medicamentos tóxicos aos microrganismos patogênicos e, teoricamente, inócuos para o hospedeiro (efeito da toxicidade seletiva). A maioria dos fármacos são produzidos por microrganismos e denominados *antibióticos,* enquanto outros são sintetizados ou concluídos em laboratório e, portanto, denominados *antibióticos sintéticos* e *semissintéticos,* respectivamente. Logo, o termo "agente antimicrobiano" abrange todos os antibióticos e agentes sintéticos e semissintéticos usados contra organismos patogênicos.

Com base em seu efeito biológico, os agentes antimicrobianos podem ser classificados como bacteriostáticos (que inibem o crescimento bacteriano) ou bactericidas (que destroem as bactérias). Uma vez atuantes no organismo, os medicamentos apresentam efeito biocida quando desencadeiam a morte dos microrganismos, em geral inibindo a síntese ou a função da membrana ou da parede celular bacteriana. Este é o caso das penicilinas e das cefalosporinas. No entanto, quando o antibiótico apenas inibe o crescimento e a multiplicação dos microrganismos sensíveis, permitindo que as defesas do hospedeiro procedam à sua remoção, há um efeito biostático. Nesse caso, há uma alteração nas vias metabólicas ou na síntese de componentes celulares importantes, não destruindo a célula bacteriana, porém mantendo-a retida em uma fase do ciclo celular sem que haja divisão. Em alguns casos, é a concentração do medicamento utilizado que determinará sua atividade bactericida ou bacteriostática.

Os antimicrobianos podem ter pequeno espectro, atingindo um grupo específico de bactérias, ou largo espectro de ação, atingindo um grupo maior de bactérias. Podem, ainda, apresentar toxicidade seletiva absoluta, causando danos quase exclusivos aos microrganismos, ou toxicidade relativa, causando alguns danos ao hospedeiro. A toxicidade absoluta é alcançada por meio de diferenças estruturais e/ou metabólicas entre as células dos tecidos do hospedeiro e dos microrganismos em questão. Bactérias apresentam parede celular e membrana plasmática, enquanto as células humanas apresentam apenas membrana plasmática. Além disso, as bactérias sintetizam seu próprio ácido fólico a partir do ácido p-aminobenzoico (PABA), enquanto os seres humanos obtêm o ácido fólico dos alimentos ingeridos.

São variados os mecanismos de ação por meio dos quais os antimicrobianos podem atuar: inibição da síntese da parede celular bacteriana; alteração da permeabilidade da membrana plasmática bacteriana; alteração da síntese de componentes celulares bacterianos; alteração da síntese de ácidos nucleicos; inibição do metabolismo bacteriano; entre outros.

Antibióticos que atuam na síntese da parede celular bacteriana

Uma das principais funções da parede celular bacteriana é a prevenção da ruptura do microrganismo quando a pressão da água dentro da célula é maior do que a pressão do ambiente em que ele se encontra. Caso a parede celular seja danificada por um agente antimicrobiano, a célula bacteriana sofre tumefação, ocorrendo extrusão do seu conteúdo pelas áreas fracas da parede e, finalmente, lise celular.

A parede celular bacteriana é composta por peptideoglicanos que não estão presentes nos eucariotas. Nas bactérias Gram-positivas, esses peptideoglicanos dispõem-se em várias camadas e representam 90% de sua parede celular, propiciando rigidez. Entretanto, as bactérias Gram-negativas possuem parede celular bem mais complexa, formada por uma ou poucas camadas de peptideoglicanos e por uma membrana externa. A presença dessa diferença torna as bactérias Gram-positivas mais suscetíveis a antimicrobianos que atuam sobre parede celular em comparação às bactérias Gram-negativas.

Para Pelczar *et al.* (1996), o mecanismo de ação desses fármacos se estabelece por meio da inibição de ligações cruzadas formadas entre as cadeias de peptideoglicanos, originando um peptideoglicano não rígido. Além disso, pode ocorrer ativação de enzimas (autolisinas) presentes na parede celular bacteriana que destroem os peptideoglicanos, permitindo a adição de novas moléculas à parede de uma célula em crescimento.

Para que a atuação de antibióticos com esse mecanismo de ação se dê de maneira eficaz, é necessário que essas células estejam em crescimento e que haja diferença osmótica entre o citoplasma bacteriano e o meio extracelular. Assim, a administração concomitante do agente que bloqueia o metabolismo e o crescimento bacteriano tornará ineficaz a ação do fármaco que atua sobre a inibição da parede celular.

São representantes desse grupo de antimicrobianos as penicilinas e todos os membros do grupo que possuem anel penicilânico (amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, benzilpenicina) ou núcleos semelhantes a este, como o cefalosporínico (cefalosporinas, vancomicinas, ciclosserinas, bacitracinas e ristocitina).

Antibióticos que atuam na permeabilidade da membrana plasmática bacteriana

A membrana plasmática bacteriana é vital para a célula, uma vez que essa estrutura forma uma barreira responsável pela separação do meio interno (citoplasma) e externo da célula. É composta por proteínas imersas em uma bicamada fosfolipídica e difere-se da membrana das células eucarióticas, principalmente devido à ausência de esteróis. Desempenha funções como transporte de solutos, produção de energia, biossíntese, duplicação de DNA e secreções.

Qualquer agente antimicrobiano que afete a função da membrana é usualmente letal para a célula bacteriana. Segundo Newman e Kornman (1997), os antimicrobianos que atuam sobre a membrana funcionam como obstáculo à entrada de água, lipídios e proteínas carreadoras de substâncias necessárias à célula, bem como de enzimas importantes ao metabolismo celular. Esses antimicrobianos intervêm no processo de respiração celular, inibindo a fosforilação oxidativa, e causam desorganização da membrana celular. Consequentemente, a permeabilidade da membrana plasmática é destruída e substâncias essenciais escapam à célula, ocorrendo, então, lise celular. Pertencem a esse grupo de antimicrobianos a polimixina B, a nistatina e a anfotericina B.

Antibióticos que atuam na síntese de proteínas bacterianas

A síntese de proteínas ocorre nos ribossomos, os quais são estruturas nucleoproteicas citoplasmáticas. Os ribossomos de eucariotas e procariotas diferem-se entre si, o que fornece base para a ação antimicrobiana seletiva de alguns antibióticos. O ribossomo bacteriano (Figura 3.1) consiste em uma subunidade 50S e uma subunidade 30S, enquanto nos mamíferos as subunidades são de 60S e 40S. Estão envolvidos na síntese proteica o RNA

mensageiro (RNAm) e o RNA de transferência (RNAt). O RNAm, transcrito a partir do DNA, liga-se à subunidade 30S do ribossomo. A subunidade 50S liga-se à subunidade 30S, formando uma subunidade 70S que se move ao longo do RNAm, traduzindo-o em proteína.

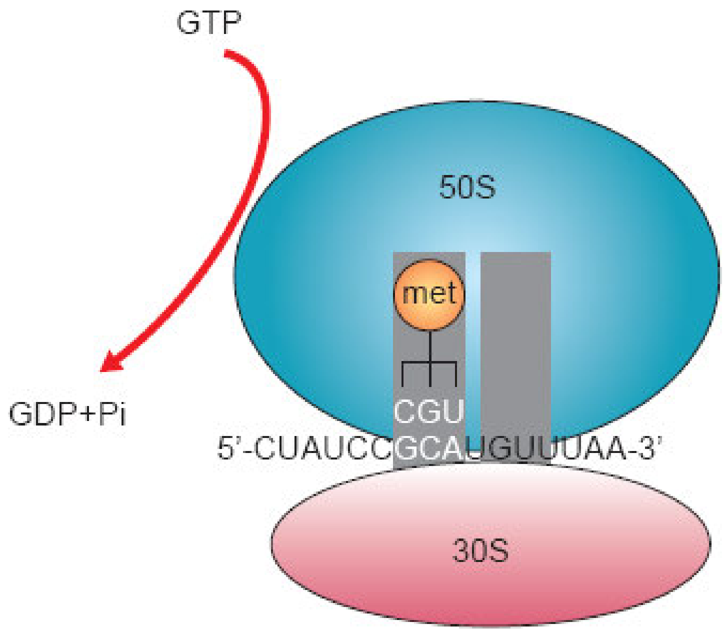


Figura 3.1 Ribossomo bacteriano.

Os antibióticos que interferem na síntese proteica atuam por meio de dois mecanismos: dificultando a tradução de proteínas ou provocando a formação de proteínas defeituosas. Em geral, os antibióticos que interferem na síntese proteica, retardando o processo de tradução da informação genética, são bacteriostáticos, ou seja, reduzem o crescimento e a proliferação bacteriana.

Aminoglicosídios, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, lincomicina e clindamicina são antibióticos que atuam nos ribossomos. Os aminoglicosídios e as tetraciclinas fixam-se às subunidades 30S dos ribossomos, enquanto os demais antibióticos fixam-se às subunidades 50S, inibindo a síntese proteica por diferentes mecanismos.

Antibióticos que atuam na síntese de ácidos nucleicos bacterianos

Os antimicrobianos interferem de diferentes maneiras na síntese de ácidos nucleicos. Podem interferir na síntese do DNA, impossibilitando a replicação da informação genética ou impedindo a transcrição da informação genética, ou podem ainda interromper diretamente a síntese de DNA.

Antimicrobianos que interferem na síntese do DNA, impedindo a replicação da informação genética, têm efeito letal para a célula. São extremamente tóxicos ao hospedeiro, apresentando pouca ou nenhuma toxicidade seletiva. A maioria nem mesmo apresenta boa eficácia antibacteriana, atuando quase exclusivamente sobre a célula dos mamíferos. São empregados na clínica médica no tratamento de neoplasias e chamados de *antineoplásicos*. Os antimicrobianos que atuam impedindo a transcrição da informação genética geralmente atuam sobre a RNA-polimerase ou podem atuar sobre a DNA-girase, ocasionando também problemas de replicação da informação genética. Assim, a célula bacteriana não sintetiza as proteínas que necessita (ação bactericida).

São exemplos de fármacos que atuam nos ácidos nucleicos: rifamicinas, quinolononas, fluoroquinolonas e metronidazol.

Antibióticos que atuam no metabolismo intermediário bacteriano

As sulfonamidas e a trimetoprima são antibióticos que atuam no metabolismo bacteriano, interferindo na síntese do ácido tetraidrofólico. As sulfonamidas bloqueiam a transformação do PABA em ácido diidropteroico. Já a trimetoprima bloqueia a transformação do ácido diidrofólico em ácido tetraidrofólico. O ácido tetraidrofólico é necessário para a síntese de purinas, metionina, timina e serina. É a coenzima que promove o transporte de

unidades que contêm um carbono, de uma molécula para outra, nos processos metabólicos.

Grupos de antibióticos relevantes em Endodontia

Na Odontologia, são inúmeros os antibióticos utilizados e diversas são suas indicações. Entre eles, podem-se citar: os betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, entre outros), os macrolídeos, os aminoglicosídios, as tetraciclinas, o metronidazol, a vancomicina, a lincomicina, a clindamicina, as quinolonas, as fluoroquinolonas, entre outros. Serão abordados apenas os dados relevantes dos antimicrobianos utilizados em Endodontia.

Betalactâmicos

Pertencem a esse grupo as penicilinas, as cefalosporinas, o ácido clavulânico, os monobactâmicos e as carbapenens. Possuem um anel betalactâmico, composto de três átomos de carbono e um átomo de nitrogênio. O grupo das penicilinas apresenta diferentes compostos, cuja diferença química encontra-se no radical R ligado ao anel betalactâmico.

Penicilinas

Produzida inicialmente pelo fungo *Penicillium notatum,* foi o primeiro antibiótico usado em seres humanos, em 1942. As penicilinas contêm um núcleo formador representado pelo ácido 6-aminopenicilânico (6-APA). Esse anel confere atividade antibacteriana e suas cadeias laterais propiciam estabilidade ácida, determinando sua possível sensibilidade às penicilinases (enzimas produzidas por alguns tipos de bactérias) e sua capacidade de atravessar a membrana externa das bactérias Gram-negativas. Existem diversos tipos de penicilinas, cujas diferenças residem nas cadeias laterais ligadas ao anel central. As várias cadeias laterais que podem se ligar à molécula do 6-APA irão produzir as penicilinas semissintéticas, com propriedades farmacológicas e antibacterianas específicas. A Figura 3.2 apresenta a estrutura química da penicilina.

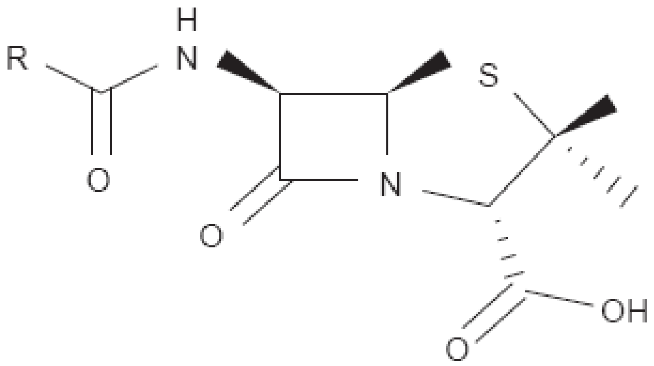


Figura 3.2 Estrutura química da penicilina.

Quando se verificam desvantagens em determinado fármaco, tais aspectos negativos podem ser corrigidos por meio da manipulação química da molécula original. Atualmente, alguns tipos de penicilina têm sido produzidos por métodos semissintéticos, a partir dos quais parte dela é produzida pelo fungo e parte é adicionada sinteticamente. Penicilina V, amoxicilina, ampicilina, penicilina G procaína e penicilina G benzatina são alguns exemplos de penicilinas semissintéticas.

A penicilina G, ou benzilpenicilina, foi o primeiro antibiótico descoberto e é um dos melhores antibacterianos disponíveis até hoje, em virtude de sua alta atividade contra bactérias sensíveis e baixa toxicidade ao ser humano. Além disso, atua sobre cocos e bacilos Gram-positivos, cocos Gram-negativos e espiroquetas, porém não apresenta atividade satisfatória contra bacilos Gram-negativos, pela incapacidade de atravessar a membrana externa dessas bactérias. Pelo fato de a vida média desse antibiótico ser muito curta, são empregados dois derivados que têm absorção e eliminação lentas (a penicilina procaína e a penicilina benzatina) administrados por via intramuscular. A benzilpenicilina ou penicilina G é originada por meio da reação entre o ácido fenilacético e o ácido penicilânico.

Todo antibiótico betalactâmico atua interferindo na síntese de peptideoglicanos da parede celular. A penicilina, ao inibir a síntese da parede celular de algumas bactérias, causa aumento da pressão osmótica, rompimento da

membrana e morte celular. Age inibindo as enzimas responsáveis pela ligação cruzada dos polímeros peptideoglicanos (transpeptidases) durante o último estágio da síntese da parede da célula bacteriana, resultando em uma célula bacteriana instável em diferentes osmolaridades dos líquidos orgânicos dos mamíferos. Ocorre, então, a lise celular pela ativação conjunta das autolisinas, enzimas que normalmente ajudam no crescimento e na divisão celular. Pelo fato de a penicilina atuar na síntese da parede bacteriana, ela é mais eficaz contra bactérias em fase de multiplicação e não pode ser associada a antibióticos bacteriostáticos, que inibem a multiplicação bacteriana e impedem o processo de formação de parede, substrato para a ação penicilínica.

A benzilpenicilina apresenta como principais desvantagens sua pequena absorção pelo trato gastrintestinal, o que torna necessária sua aplicação injetável, e sua suscetibilidade às betalactamases bacterianas. A associação com probenecida, inibidor da secreção renal da penicilina, tem prolongado a meia-vida desse fármaco. Segundo Neidle e Yagiela (1991), as limitações inerentes à penicilina G levaram à pesquisa de derivados que pudessem ser eficazes por via oral, que deveriam ter espectro de ação mais amplo, que fossem excretados com menor velocidade pelos rins e resistentes às enzimas penicilinases. Como resultado, obteve-se a fenoximetilpenicilina (penicilina V) e uma série de penicilinas penicilinase-resistentes.

A penicilina V apresenta resistência à inativação ácida do estômago e, por isso, pode ser administrada por via oral. Wannmacher e Ferreira (1999) declaram que a impossibilidade da penicilina G de alcançar bacilos Gram-negativos foi superada com a geração de penicilinas de amplo espectro, como a ampicilina e a amoxicilina, que em Odontologia são muitas vezes utilizadas pela facilitação da via oral. Hoje existem penicilinas resistentes às betalactamases (flucloxacilina, oxacilina, dicloxacilina), de amplo espectro (ampicilina, pivampicilina e amoxicilina) e de espectro ampliado (carbenicilina, ticarcilina e azilocilina).

A ciência observa atualmente que as bactérias adquirem resistência às penicilinas por meio de vários mecanismos, como inativação enzimática pela biossíntese de betalactamases; redução da permeabilidade da parede celular às penicilinas, de modo que estas não alcançam seus locais de ligação representados por proteínas específicas; alterações conformacionais nessas proteínas de ligação das penicilinas, bloqueando a atividade antimicrobiana; e aparecimento do fenômeno de tolerância. Bactérias Gram-negativas possuem uma membrana externa formada principalmente por polissacarídeos, além da membrana plasmática e da parede celular. As penicilinas penicilinase-resistentes não conseguem ultrapassar essa membrana externa, o que confere resistência natural desses microrganismos a esse tipo de fármaco. Segundo Silva (2002), o fenômeno de tolerância, inicialmente definido por *Staphylococcus aureus,* hoje já pode ser observado em *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus pneumoniae.*

As penicilinases são enzimas produzidas por muitas bactérias, especialmente estafilococos, que hidrolisam o anel betalactâmico da molécula de penicilina e inativam sua ação, razão pela qual também são chamadas de betalactamases. As betalactamases estafilocócicas podem ser transferidas de uma bactéria a outra e são produzidas quando o microrganismo é exposto a uma dose não letal de penicilina. Essas enzimas podem ser produzidas por microrganismos Gram-negativos e são transferidas por codificação de plasmídeos ou por cromossomos. Silva (2002) afirma ainda que as betalactamases atuam apenas sobre penicilinas, cefalosporinas ou sobre ambas ao mesmo tempo. Como alternativa para o controle da ação dessa enzima, o clavulanato de potássio (um inibidor não competitivo da penicilinase, sem qualquer atividade antimicrobiana) tem sido combinado com algumas penicilinas de amplo espectro. Ele se liga à penicilinase, deixando a penicilina agir livremente sobre o seu alvo de ataque nas bactérias. Nisengard e Newman (1997) citam o Clavulin® como uma combinação de amoxicilina e clavulanato de potássio muito valiosa em alguns casos de periodontite refratária. Hoje as penicilinas semissintéticas mais novas caracterizam-se por não serem inativadas pela penicilinase e por serem mais eficazes contra bactérias que produzem essa enzima.

A suscetibilidade às betalactamases levou à descoberta de representantes como meticilina, oxacilina, dicloxacilina, entre outros, denominados penicilinas penicilinase-resistentes. Mesmo a elas pode surgir resistência adquirida e, nesses casos, são alternativas de uso as cefalosporinas orais e as associações com sulbactam (com ampicilina) e ácido clavulânico (com amoxicilina). As penicilinas de espectro estreito, como a benzilpenicilina, atuam principalmente em bactérias Gram-positivas; as penicilinas de amplo espectro, como a ampicilina e a carbenicilina, por sua vez, são eficazes também contra bacilos Gram-negativos. Segundo Silva (2002), essas penicilinas têm maior facilidade em atravessar a membrana de lipopolissacarídeos dos bacilos Gram-negativos, alcançando concentrações terapêuticas eficazes nos locais de ação situados nas paredes celulares dessas bactérias.

As penicilinas G e V são muito ativas contra cepas sensíveis de cocos Gram-positivos, mas são facilmente hidrolisadas pela penicilinase, sendo, portanto, ineficazes contra a maioria das cepas de *Staphylococcus aureus.* Em

contrapartida, as penicilinas resistentes às penicilinases têm atividade antimicrobiana menos potente contra microrganismos sensíveis à penicilina G, mas são eficazes contra o *Staphylococcus aureus*. Ampicilina, amoxicilina, bacampicilina e outras compreendem um grupo de penicilinas cuja atividade antimicrobiana é ampliada, de modo a incluir microrganismos Gram-negativos. Porém, infelizmente, esses fármacos são facilmente hidrolisados pelas betalactamases de amplo espectro, encontradas com frequência cada vez maior em isolados clínicos de bactérias Gram-negativas.

As penicilinas são eficazes contra vários microrganismos anaeróbios, incluindo a maioria dos encontrados na cavidade oral que foram associados a doenças dentárias e periodontais (agudas e crônicas): difteroides, fusobactérias, peptoestreptococos, espiroquetas, *Actinomyces, Veillonella* e alguns *Bacteroides*. Pelczar *et al.* (1996) afirmam que algumas espécies de bactérias, como os micoplasmas, normalmente não apresentam parede celular e, dessa maneira, não são inibidas pelas penicilinas.

Uma vez absorvida, a penicilina é distribuída pelo corpo em pequenas quantidades, inclusive pela saliva e pelo fluido crevicular gengival. São antibióticos de elevado índice terapêutico e relativamente atóxicos para o ser humano. Segundo Nisengard e Newman (1997), a penicilina é bastante segura e sua toxicidade é extremamente baixa, exceto por reações alérgicas, sendo a via oral a menos provável de causar alergia. As penicilinas podem ocasionar alterações na microbiota digestiva e vaginal e, consequentemente, distúrbios digestivos e superinfecções. Doses elevadas podem ocasionar convulsões, como afirmam Neidle e Yagiela (1991) e Wannmacher e Ferreira (1999). As reações mais comuns são cutâneas, com aparecimento tardio, porém manifestações mais graves e raras podem se estabelecer, como edema de lábios, língua, face, glote e até choque anafilático. Em pacientes com alergia penicilínica, faz-se a substituição do fármaco por eritromicina, cefalosporina, clindamicina ou vancomicina. Para pacientes hipersensíveis, com infecções predominantemente anaeróbias, metronidazol e clindamicina podem ser utilizados como alternativas. A melhor maneira de se prevenir reação alérgica à penicilina é mediante uma adequada anamnese do paciente e de testes de sensibilidade.

A penicilina é um betalactâmico com inúmeras indicações clínicas. Constituem os antibióticos de mais ampla indicação em Odontologia por serem ativas contra cocos (estreptococos, estafilococos, enterococos) e bacilos Gram-positivos aeróbios (lactobacilos, corinebactérias); cocos Gram-negativos aeróbios (neissérias); cocos e bacilos Gram-positivos anaeróbios (peptoestreptococos, actinomicetos, bifidobactérias, eubactérias); cocos e bacilos Gram-negativos anaeróbios de localização oral (veilonelas, fusobactérias, bacteroides); e espiroquetas e outros microrganismos da cavidade bucal e placa bacteriana. Segundo Wannmacher e Ferreira (1999), sua ação anaerobicida permite o uso em processos infecciosos determinados por placas periodontais supra e subgengivais.

Neidle e Yagiela (1991) declaram que quase todas as infecções dentárias podem ser tratadas com penicilinas. As infecções dentárias, que se estabelecem principalmente em consequência de cáries, são causadas por vários cocos Gram-positivos aeróbios e microrganismos anaeróbios, e a maioria deles é sensível à penicilina. Como a via oral é mais segura, conveniente e barata, é preferida no tratamento de pacientes odontológicos. A penicilina G, injetável, é reservada para casos mais graves, enquanto a V é a penicilina de administração oral mais indicada. No entanto, com o passar dos anos e o desenvolvimento acentuado da resistência microbiana a antibióticos, as penicilinas G e V têm se mostrado ineficazes no tratamento de infecções orais. Algumas dessas infecções são causadas por microrganismos produtores de penicilinases, necessitando, assim, da prescrição de um antibiótico resistente a elas. Além disso, pacientes que recebem tratamento profilático prolongado com penicilina para a prevenção de endocardite geralmente requerem outro antibiótico se forem submetidos a procedimento odontológico. Certas infecções periodontais podem ser causadas por microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, para os quais um antimicrobiano de amplo espectro, como a amoxicilina e a ampicilina, pode ser melhor indicado.

Cefalosporinas

São classificadas como antibióticos betalactâmicos e têm em comum o núcleo 7-amino-cefalosporânico. As cefalosporinas N e C, quimicamente relacionadas à penicilina, e a cefalosporina P, antibiótico esteroide que se assemelha ao ácido fusídico, foram isoladas do fungo *Cephalosporium*. As cefamicinas integram um novo grupo de antibióticos betalactâmicos produzidos por microrganismos do gênero *Streptomyces*, que muito se assemelham às cefalosporinas. As cefalosporinas naturais apresentam baixo poder antimicrobiano. Entretanto, a adição de novos radicais à sua estrutura levaram ao desenvolvimento de cefalosporinas mais potentes e com propriedades especiais. As cefamicinas caracterizam-se por apresentarem um grupo metóxi ligado ao anel cefalosporânico, o que lhes confere elevado grau de resistência à inativação pelas enzimas betalactamases. O núcleo das cefalosporinas

assemelha-se ao da penicilina, podendo fazer destas os medicamentos de escolha na substituição da penicilina. A Figura 3.3 apresenta a estrutura química das cefalosporinas.

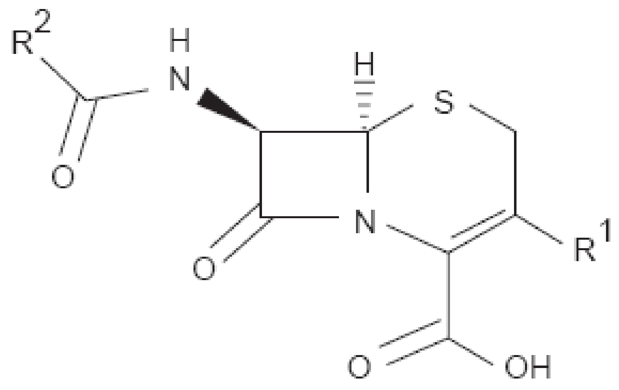


Figura 3.3 Estrutura química das cefalosporinas.

O mecanismo de ação das cefalosporinas baseia-se na interferência da síntese de peptideoglicanos bacterianos após união às proteínas de ligação de betalactâmicos, inibindo a transpeptidação final que estabelece ligações cruzadas entre os peptideoglicanos e desempenhando, assim, efeito bactericida. São resistentes às penicilinases e efetivas contra um maior número de microrganismos Gram-negativos do que as penicilinas naturais. As cefalosporinas são suscetíveis a um grupo seleto de betalactamases (as cefalosporinases) que apresentam capacidade de inativação do fármaco. São eficazes contra muitos microrganismos Gram-positivos, incluindo estafilococos, além de cepas de bactérias Gram-negativas como *Proteus mirabilis, Escherichia coli, Klebsiella* e *Enterobacter*.

Rang *et al.* (2003) afirmam que a resistência bacteriana a esse grupo de fármacos aumentou muito em consequência de betalactamases codificadas por plasmídeos ou cromossomos. Geralmente, bactérias Gram-negativas apresentam um gene cromossômico que codifica uma betalactamase mais ativa na hidrólise de cefalosporinas do que na de penicilinas. Em muitos microrganismos a ocorrência de mutação em uma única etapa pode resultar em produção de níveis elevados dessa enzima. Além disso, alterações em proteínas da membrana externa ou mutações nas proteínas dos sítios de ligação também resultam em resistência ao fármaco, em razão da dificuldade de sua penetração na célula bacteriana.

As cefalosporinas dividem-se em várias gerações, de acordo com o momento em que foram sintetizadas. Apresentam diferenças de espectro de ação decorrentes de modificações nas cadeias laterais da estrutura básica, devido à qual cada geração tende a ser mais efetiva contra bactérias Gram-negativas e possuir um espectro maior de atividade do que a geração anterior.

Classificam-se as cefalosporinas em primeira, segunda e terceira gerações. Na primeira geração encontram-se os antibióticos que levaram os cientistas a instituirem esse grupo, caracterizados por um espectro de atividade antimicrobiana entre Gram-positivos e Gram-negativos, uma atuação mais ativa contra bactérias Gram-positivas e um espectro de ação mais estreito do que as cefalosporinas de segunda e terceira gerações. São ativas contra a maioria dos estafilococos, inclusive o *Staphylococcus aureus,* e a maioria dos estreptococos, como o *Streptococcus pyogenes,* o *Streptococcus viridans* e o *Streptococcus pneumoniae.* São representantes do grupo a cefalotina, a cefazolina, a cefapirina, a cefradina, a cefalexina e a cefadroxila. A segunda geração das cefalosporinas é formada por cefamandol, cefoxitina, cefaclor e cefuroxima, que se caracterizam por apresentar maior atividade contra bactérias entéricas Gram-negativas e atividade um pouco menor contra bactérias Gram-positivas em comparação com as de primeira geração. A cefoxitina, que é uma cefamicina, resiste mais a certas betalactamases do que a maioria das outras cefalosporinas e é muito ativa contra *Bacteroides melaninogenicus.* As cefalosporinas de terceira geração apresentam espectro de atividade mais amplo contra Gram-negativos, inclusive contra bactérias resistentes a outras cefalosporinas. Atuam com maior intensidade sobre bacilos Gram-negativos aeróbios e mantêm-se estáveis na presença de betalactamases, porém apresentam menor atividade contra bactérias Gram-positivas. São cefalosporinas de terceira geração a cefotaxima, a moxalactama, a cefoperazona, a ceftriazona, a ceftizoxima, a ceftazidima e a cefsulodina. Atualmente já se fala em cefalosporinas de quarta geração. Além da eficácia contra bastonetes Gram-negativos, os fármacos desse grupo apresentariam eficácia contra Gram-positivos, especialmente estafilococos e enterococos. Um exemplo desse grupo é a cefpiroma. Novas cefalosporinas ainda estão sendo desenvolvidas.

Quando administradas, as cefalosporinas atingem diferentes fluidos corporais ao se distribuírem pelo corpo. A

maior parte do medicamento é excretada pela urina, mas alguns tipos são parcialmente eliminados pela bile. Para Silva (2002), a cefalexina e a cefradina são bem absorvidas quando administradas por via oral, e a presença de alimentos no trato digestivo não parece afetar essa absorção, diferentemente do que acontece com as outras cefalosporinas que são mal absorvidas ao nível do trato gastrintestinal, exigindo uso parenteral ou intravenoso.

As cefalosporinas são de interesse dos cirurgiões-dentistas pela possibilidade de uso desses antibióticos no tratamento de infecções dentárias em pacientes com alergia às penicilinas. Contudo, têm sido reportados casos de hipersensibilidade cruzada entre cefalosporinas e penicilinas. É importante ressaltar que pacientes alérgicos à penicilina podem não ser alérgicos às cefalosporinas, todavia suas chances de hipersensibilidade são maiores do que em outros pacientes. A incidência de reações alérgicas às cefalosporinas é quase tão alta quanto a da penicilina, e a possibilidade de hemólise de eritrócitos, como um de seus efeitos colaterais, exige cuidado em terapias prolongadas com o fármaco. Danos renais, candidíase oral, erupções, urticária, febre, distúrbios gastrintestinais, glossite, neutropenia e superinfecções exemplificam outros efeitos colaterais que podem ocorrer em pacientes que fazem uso das cefalosporinas.

Segundo Rang *et al.* (2003), há várias indicações clínicas para o uso das cefalosporinas. A cefalexina é uma cefalosporina de administração oral, pertencente à primeira geração, que exibe atividade razoável contra microrganismos Gram-positivos e atividade moderada contra microrganismos Gram-negativos. O cefaclor, por sua vez, é um agente de segunda geração com maior potência contra microrganismos Gram-negativos, mas pode causar lesões cutâneas indesejáveis. Silva (2002) afirma que infecções por Gram-positivos em pacientes alérgicos à penicilina, infecções graves em que se suspeita de bacteriemia e profilaxia de casos cirúrgicos especiais, também são indicações adequadas de uso desses fármacos.

As cefalosporinas não são consideradas fármacos de primeira escolha nos casos de infecções odontológicas. No entanto, as cefalosporinas de primeira geração são utilizadas em Odontologia devido à sua eficácia contra microrganismos encontrados na cavidade oral. Pela sua facilidade de administração oral, a cefalexina é a mais utilizada do grupo, sendo que a cefoxitina também é alternativa para infecções causadas por microrganismos anaeróbios Gram-negativos. A cefalotina é o fármaco do grupo mais usado para profilaxia de infecção pós-operatória, pela eficácia contra *Streptococcus* sp. e *Staphylococcus* sp. e pela sua baixa toxicidade. A cefazolina, com igual espectro de ação, apresenta como vantagem meia-vida maior, permitindo maior espaçamento entre doses em procedimentos prolongados.

Segundo estudos citados por Neidle e Yagiela (1991), as infecções odontogênicas causadas pelo gênero *Klebsiella* ocorrem em aproximadamente 4% dos pacientes, e tais bactérias constituem aproximadamente 2% de todas as espécies de microrganismos isolados dos vários tipos de infecções dentárias. Uma cefalosporina seria o antibiótico apropriado para infecções raras reconhecidamente causadas por alguma cepa de *Klebsiella* sensível ao grupo. Os derivados das cefalosporinas, de amplo espectro e bactericidas, também poderiam ser úteis para infecções dentárias nas quais a ampicilina seria utilizada, exceto para aquelas infecções que envolvem espiroquetas (por exemplo, gengivite ulcerativa necrosante). Para os autores, poderiam ser usados, ainda, no tratamento de infecção por estafilococo produtor de penicilinase em pacientes que têm história de respostas alérgicas do tipo não imediato à penicilina. Nos pacientes sem alto risco de endocardite bacteriana e que não podem tolerar a penicilina ou a eritromicina, pode ser usada uma cefalosporina oral para cobertura profilática.

Macrolídeos

Durante 40 anos, a eritromicina foi o único antibiótico macrolídeo de uso clínico geral. Atualmente, outros antimicrobianos, além da eritromicina, integram esse grupo, como a claritromicina, a azitromicina, a espiramicina e a roxitromicina. Os componentes desse grupo de fármacos caracterizam-se por apresentar um anel de lactona macrocíclico de várias alças, ao qual são fixados desoxiaçúcares.

Eritromicina

A eritromicina foi descoberta em 1952, produzida por uma cepa do *Streptomyces erythreus*. Representando um macrolídeo cujo efeito está diretamente ligado à dose administrada ou ao próprio microrganismo que será alvo de ataque, esse fármaco pode ser empregado na forma de base livre ou, mais usualmente, de sal ou ésteres. A forma de sal é mais adequada para a administração parenteral, enquanto o estearato é mais indicado para a formulação de comprimidos e suspensões orais.

O efeito antibacteriano da eritromicina ocorre em função da inibição da síntese de proteínas bacterianas. Geralmente, em infecções dentárias, baixas doses conferem efeito bacteriostático a esses fármacos, enquanto altas doses produzem efeito bactericida. A eritromicina liga-se à subunidade 50S ribossômica da bactéria, impedindo o crescimento da cadeia peptídica em microrganismos sensíveis. O sítio de ligação é o mesmo do cloranfenicol, da clindamicina e da lincomicina, de modo que os quatro tipos de agentes podem competir se forem administrados concomitantemente, de acordo com Neidle e Yagiela (1991) e Rang *et al.* (2003).

A eritromicina é eficaz contra a maioria dos microrganismos Gram-positivos sensíveis à penicilina G. No entanto, não apresenta eficácia contra a maioria dos microrganismos Gram-negativos, devido à sua inabilidade em penetrar na camada de lipopolissacarídeos. É eficaz também contra o *Staphylococcus aureus,* e seu espectro antibacteriano situa-se entre o das penicilinas e das tetraciclinas. A eritromicina apresenta atividade sobre microrganismos como *Mycoplasma, Rickettsia* e *Chlamydia,* os quais não são afetados pela penicilina G, porém não apresenta atividade contra leveduras, fungos ou vírus verdadeiros. É um antibiótico de largo espectro, cuja atuação ocorre ainda sobre treponemas e representa uma alternativa segura e eficaz para pacientes sensíveis à penicilina. A Figura 3.4 mostra a estrutura química da eritromicina.

A resistência bacteriana à eritromicina tem surgido precocemente em pacientes que recebem terapia prolongada. Em virtude disso, novos compostos do grupo dos macrolídeos têm substituído a eritromicina, apesar do custo do tratamento ser mais elevado. Para Neidle e Yagiela (1991), os estreptococos foram os microrganismos que mais rapidamente desenvolveram resistência contra a eritromicina, provavelmente por mutações que modificaram seus ribossomos a ponto de eles não mais se ligarem ao fármaco. Devido à rapidez com que a resistência se desenvolve, é necessário que sejam mantidas as doses e a duração adequada do tratamento. A resistência bacteriana se estabelece pela alteração na permeabilidade da membrana bacteriana, pela produção de enzimas que modificam o alvo ribossômico, pela hidrólise de moléculas do macrolídeo por estearases ou por meio de mutações cromossômicas que alteram a proteína ribossômica 50S, segundo Silva (2002).

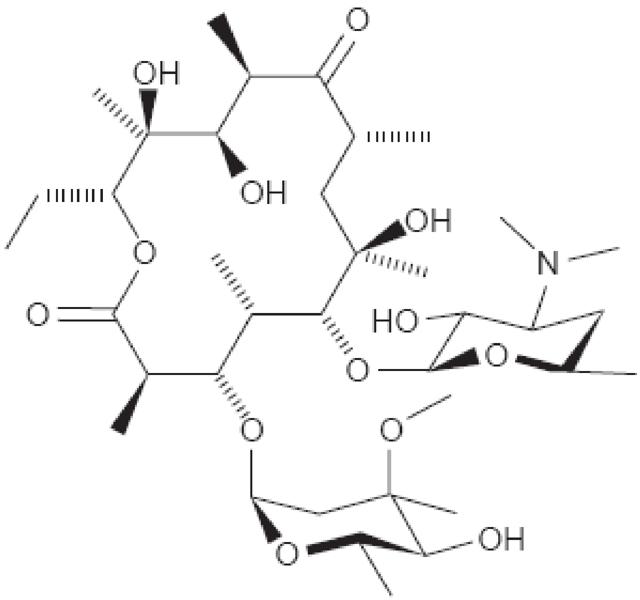


Figura 3.4 Estrutura química da eritromicina.

A eritromicina apresenta um progressivo declínio de uso devido a inconvenientes como a instabilidade em meio ácido, a crescente resistência bacteriana, a elevada incidência de efeitos adversos gastrintestinais, a necessidade de quatro administrações diárias e o regime de tratamento prolongado. É administrada por via oral, mas a absorção do medicamento ativo depende da proteção da eritromicina contra a destruição ocasionada pela acidez do conteúdo gástrico; com essa finalidade, comprimidos com cobertura acidorresistente estão disponíveis no mercado. A presença de alimentos no estômago aumenta a acidez gástrica, retardando a absorção do fármaco. Uma vez absorvida, a eritromicina distribui-se de maneira rápida e eficaz a todos os tecidos corporais e sua excreção é feita pela bile, pela urina, pelas fezes e pelo leite materno, sendo a bile a principal via.

A incidência de reações alérgicas à eritromicina é baixa, sendo este um antibiótico considerado de baixa toxicidade. Entretanto, surdez transitória e hepatite colestática podem ocorrer se forem administradas doses elevadas do medicamento em pacientes idosos. A administração oral da eritromicina junto a alimentos tem a capacidade de diminuir seus efeitos adversos, como náuseas, vômitos e dores abdominais.

Neidle e Yagiela (1991) reportam que o uso da eritromicina é feito como uma alternativa à penicilina G em infecções nas quais a penicilina seria bem indicada. É o fármaco de primeira escolha para combater infecções causadas por microrganismos com deficiência de parede celular (*Mycoplasma*), os quais não são afetados por antibióticos que interferem na síntese de parede celular.

Embora a eficácia clínica no controle das infecções odontológicas seja geralmente boa com a eritromicina, ela ocupa uma posição secundária em função do seu efeito bacteriostático. Pode haver rápido desenvolvimento de resistência bacteriana à eritromicina durante o tratamento devido à sua atuação ligeiramente inferior às penicilinas na erradicação da maioria das infecções odontológicas. Assim, a eritromicina é um excelente fármaco alternativo para o tratamento de infecções em pacientes alérgicos à penicilina e é eficaz contra a maioria dos microrganismos Gram-positivos aeróbios que causam infecções odontológicas, apresentando boa atividade contra várias bactérias anaeróbias. Apresenta sucesso quando usada no tratamento de infecções orais, como pericoronarite, abscessos periapicais, abscessos periodontais, celulite, cistos infectados, osteíte purulenta, várias formas de estomatite infecciosa e gengivite ulcerativa necrosante.

Azitromicina

A azitromicina foi o primeiro antibiótico azalídico introduzido no mercado, em 1991. Sua estrutura química (Figura 3.5) difere da eritromicina pela presença de um átomo de nitrogênio no anel lactônico. Essa alteração molecular contribui para uma maior penetrabilidade nos tecidos, resultando em uma meia-vida tissular mais prolongada.

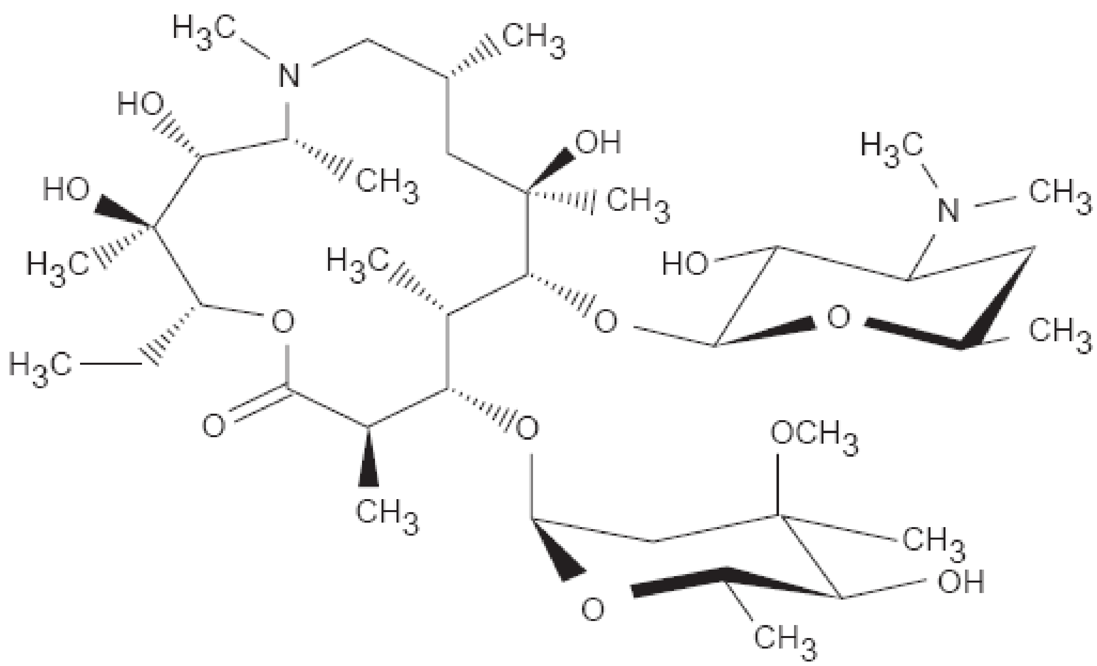


Figura 3.5 Estrutura química da azitromicina.

O mecanismo de ação da azitromicina é semelhante ao da eritromicina, ligando-se à subunidade 50S dos ribossomos do microrganismo e inibindo a síntese proteica. É um antibiótico de largo espectro, atuando contra microrganismos Gram-positivos, alguns Gram-negativos, micoplasma, clamídias e algumas espiroquetas. No entanto, é de duas a quatro vezes menos ativa do que a eritromicina contra estafilococos e estreptococos. Silva (2002) afirma que a azitromicina apresenta limitações de atividade contra diversos Gram-negativos, e Rang *et al.* (2003) declaram que esse fármaco é menos ativo do que a eritromicina contra bactérias Gram-positivas, tendo atividade bactericida maior do que a da eritromicina e a da claritromicina contra bacilos Gram-negativos devido à sua melhor penetração celular.

É um fármaco rapidamente absorvido após administração oral e é mais estável do que a eritromicina em relação ao pH ácido do estômago, visto que os alimentos reduzem a sua biodisponibilidade oral. A azitromicina distribui-se amplamente nos tecidos e fluidos corporais, sofrendo metabolismo hepático e excreção biliar.

É um fármaco indicado para uso apenas em pacientes com mais de 16 anos, posto que sua eficácia e segurança em pacientes mais jovens ainda não são completamente conhecidas. A azitromicina apresenta várias indicações,

entre elas o tratamento de faringite aguda em pacientes alérgicos à penicilina e com intolerância gastrintestinal à eritromicina. Observam-se como efeitos colaterais do fármaco náuseas, vômitos, dor e desconforto abdominal, bem como cefaleia, exantema e tontura em alguns casos. A azitromicina é um fármaco muito utilizado no tratamento de infecções do trato respiratório superior.

Wannmacher e Ferreira (1999) reportam que portadores de periodontite crônica generalizada, ao receber azitromicina, mostram resultados microbiológicos e clínicos compatíveis com a recomendação de seu uso, pelo menos por curto período de tempo, como coadjuvante do tratamento padrão não cirúrgico dessa doença. Todavia, é essencial ressaltar a necessidade da realização de estudos comparativos entre a azitromicina e outros antibióticos, especialmente tetraciclinas e metronidazol, antes de considerá-la opção terapêutica. Em outro estudo, relatado por Winn (1996), a azitromicina foi comparada a um antibiótico não macrolídeo e foi efetiva no tratamento de infecções agudas odontogênicas em 73 de 85 pacientes (86%) que a receberam (500 mg a cada 24 h) por 3 dias. O mesmo esquema de administração foi usado por Malizia *et al.* (1997) em 28 pacientes submetidos a cirurgias de terceiros molares. Determinaram-se as concentrações do antibiótico em diferentes amostras, obtidas no momento da cirurgia, 0,5; 2,5; 4,5 e 6,5 dias após a última dose administrada. Os maiores valores foram observados 12 h após a terceira dose. Esses níveis diminuíram gradualmente, mas se mantiveram na saliva e nos tecidos periodontais por mais de 6,5 dias, indicando que a azitromicina ali permanece por longo período após o término do tratamento.

Claritromicina

A claritromicina é um derivado macrolídeo que difere da eritromicina pela metilação do grupo hidroxila na posição 6 do anel macrolídeo. Seu mecanismo de ação é semelhante ao da eritromicina e azitromicina, inibindo a síntese proteica. É um antibiótico de amplo espectro, ativo contra bactérias Gram-positivas, algumas Gram-negativas, micoplasmas e algumas micobactérias, sendo inativa contra enterobacteriáceas. A claritromicina é tão ativa quanto a eritromicina contra *Haemophilus influenzae,* atuando juntamente contra *Mycobacterium,* e pode ser útil na hanseníase. A Figura 3.6 mostra sua estrutura química.

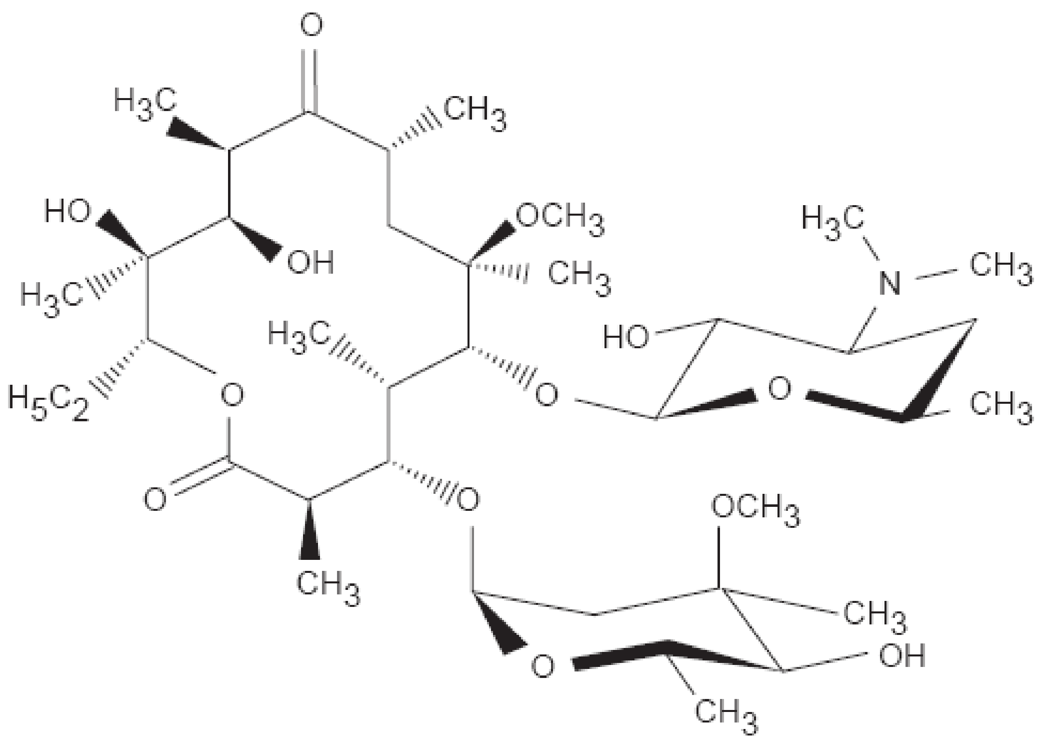


Figura 3.6 Estrutura química da claritromicina.

É um fármaco bem absorvido pelo trato gastrintestinal e a ingestão de alimentos não reduz a sua biodisponibilidade. A claritromicina distribui-se amplamente por pulmões, rins, fígado, mucosa nasal, tonsilas palatinas e alcança elevadas concentrações intracelulares. Caracteriza-se por ser amplamente metabolizada no fígado e eliminada na urina e nas fezes. Esse fármaco é uma alternativa para os pacientes alérgicos à penicilina, sendo tão eficaz quanto no tratamento da faringite estreptocócica, segundo Silva (2002). Também tem mostrado eficácia, tanto quanto a amoxicilina, no tratamento da sinusite maxilar aguda. A claritromicina é utilizada com sucesso no

tratamento de exacerbações agudas de bronquites crônicas em casos de pneumonia e, embora não seja o medicamento de primeira escolha no tratamento de infecções da pele e tecidos moles, constitui uma alternativa para pacientes alérgicos às cefalosporinas de primeira geração ou com intolerância gastrintestinal à eritromicina.

Os principais efeitos colaterais relatados da claritromicina são diarreia, náuseas, dispepsia, dor ou desconforto abdominal e cefaleia. Efeitos teratogênicos do fármaco ainda não foram relatados no ser humano, porém deve-se evitar seu uso em gestantes até que estudos adequados sejam realizados e um esclarecimento maior dos seus efeitos adversos seja estabelecido.

Aminoglicosídios

Os aminoglicosídios são um grupo de antimicrobianos de extrema importância, os quais apresentam como primeiro representante a estreptomicina (Figura 3.7), introduzida em 1944, logo após a penicilina G. A estreptomicina, com o passar dos anos, foi largamente substituída por semelhantes mais eficazes, como a canamicina, a gentamicina, entre outros. É produzida pelo *Streptomyces griseus,* sendo que os outros representantes do grupo são produzidos por várias espécies de *Streptomyces* e *Micromonospora* ou são derivados semissintéticos dos aminoglicosídios naturais.

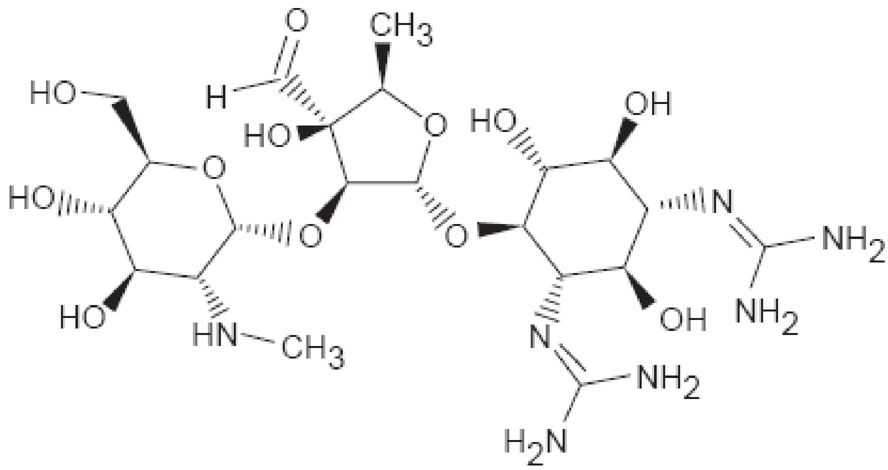


Figura 3.7 Estrutura química da estreptomicina.

A neomicina (Figura 3.8) foi o segundo representante do grupo a ser descoberto e é essencialmente limitada ao tratamento de condições localizadas. Os aminoglicosídios são antibióticos de estrutura química complexa que se assemelham entre si na sua atuação antimicrobiana, nas características farmacocinéticas e na toxicidade. Como representantes desse grupo de antimicrobianos têm-se a gentamicina, a estreptomicina, a amicacina, a tobramicina, a netilmicina e a neomicina.

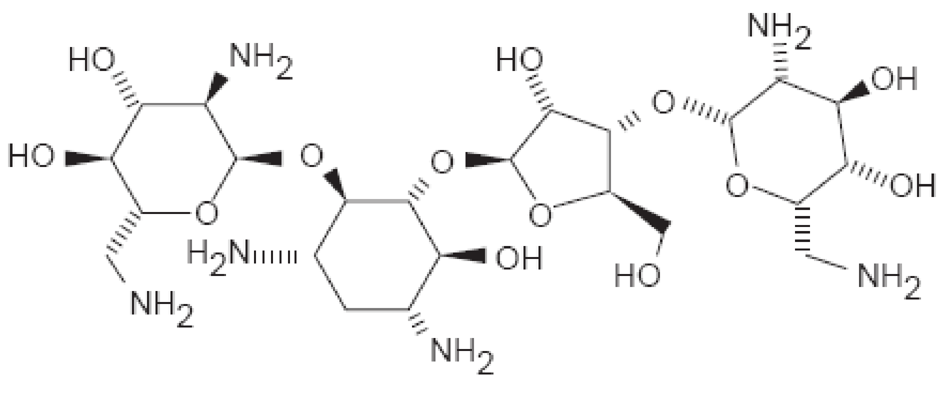


Figura 3.8 Estrutura química da neomicina.

Os fármacos desse grupo atuam inibindo a síntese de proteínas bacterianas, e sua penetração na célula bacteriana depende diretamente do transporte ativo do oxigênio na membrana celular, o qual pode ser bloqueado pelo cloranfenicol. Os aminoglicosídios são bactericidas que podem ser potencializados por agentes que interferem na síntese da parede celular e que possuem uma ação mínima sobre bactérias anaeróbias. A estreptomicina liga-se à

subunidade 30S dos ribossomos bacterianos, enquanto a gentamicina (Figura 3.9) liga-se à subunidade 50S. Além do mais, os aminoglicosídios também podem se fixar diretamente ao RNAt, segundo Neidle e Yagiela (1991).

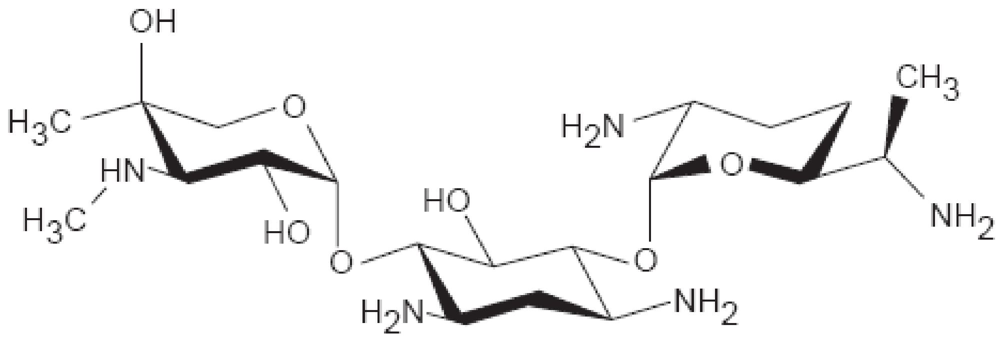


Figura 3.9 Estrutura química da gentamicina.

Eficazes contra muitos microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos, os aminoglicosídios são os antibióticos mais amplamente utilizados contra microrganismos entéricos Gram-negativos, a gentamicina é o aminoglicosídio mais comumente utilizado do grupo. A amicacina tem o mais amplo dos espectros antimicrobianos e, junto com a metilmicina, é eficaz contra infecções causadas por microrganismos resistentes à gentamicina e à tobramicina.

A estreptomicina é única, entre os antibióticos, na rapidez com que surge a resistência bacteriana à sua atuação; uma única mutação no genoma bacteriano impede sua ligação ao ribossomo. A alteração do transporte de oxigênio nas membranas bacterianas também é um tipo de resistência contra esses fármacos, logo, bactérias anaeróbias e facultativas costumam apresentar resistência à sua atuação. A destruição dos aminoglicosídios por enzimas ligadas à membrana bacteriana também representa um mecanismo de resistência ao fármaco.

Os aminoglicosídios não são absorvidos no trato gastrintestinal e em geral são administrados via intramuscular ou intravenosa. Sua eliminação é feita quase totalmente pelos rins. Segundo Neidle e Yagiela (1991), esses fármacos penetram facilmente nos ossos, podendo ser eficazes no tratamento da osteomielite, além de serem indicados no tratamento da endocardite bacteriana. Rang *et al.* (2003) concluíram que os principais efeitos adversos desses medicamentos são a ototoxicidade e a nefrotoxicidade a longo prazo. Esses efeitos adversos impedem o uso de alguns desses fármacos via sistêmica, como é o caso da neomicina, cuja aplicação é exclusivamente local.

Tetraciclina

As tetraciclinas são antimicrobianos que podem ser naturais, semissintéticos ou sintéticos, e seus representantes prevalentes são o cloridrato de tetraciclina, a doxiciclina e a minociclina. De acordo com sua farmacologia, as tetraciclinas podem ser classificadas em três grupos: componentes de ação rápida (clortetraciclina, oxitetraciclina e tetraciclina); componentes de ação intermediária (demeclociclina e metaciclina); e componentes de longa ação (doxiciclina e minociclina). A Figura 3.10 apresenta a estrutura química da tetraciclina.

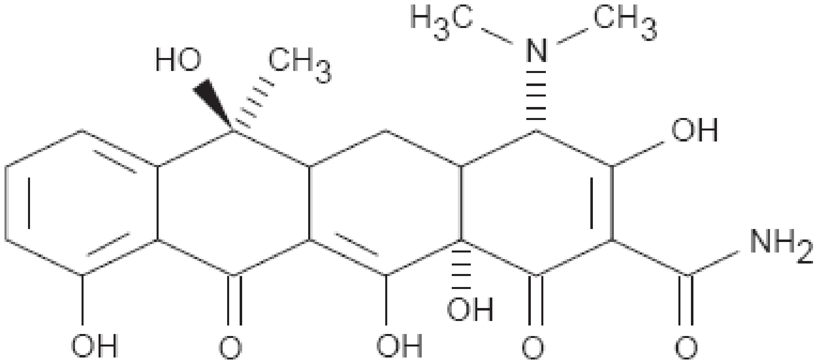


Figura 3.10 Estrutura química da tetraciclina.

Em 1948, a clortetraciclina, produto do *Streptomyces aureofaciens,* foi a primeira tetraciclina clinicamente introduzida. Logo depois foi descoberta a oxitetraciclina. Com o esclarecimento da estrutura básica dos antibióticos tetracíclicos, a remoção do átomo de cloro da clortetraciclina produziu a tetraciclina, clinicamente introduzida em

1953. Posteriormente, foram comercializados a demeclociclina e os derivados semissintéticos metaciclina, doxiciclina e minociclina.

Antibióticos bacteriostáticos, as tetraciclinas inibem a síntese proteica a nível ribossomal, são captadas por microrganismos sensíveis por transporte ativo e se ligam de maneira reversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, impedindo a fixação dos RNAt ao ribossomo. Dessa maneira, segundo Neidle e Yagiela (1991), Trabulsi *et al.* (2002) e Rang *et al.* (2003), não ocorre incorporação de novos aminoácidos e a cadeia peptídica não se forma. Nisengard e Newman (1997) afirmam que todas as tetraciclinas disponíveis possuem o mesmo mecanismo de ação e a resistência a uma delas implica resistência a todas. Além disso, esses fármacos podem bloquear ou inibir o efeito antibacteriano da penicilina, que é mais eficaz contra bactérias em fase de proliferação e multiplicação, enquanto as tetraciclinas retardam o crescimento e multiplicação bacteriana. Portanto, a administração concomitante desses fármacos é contraindicada.

As tetraciclinas foram empregadas extensivamente no tratamento de infecções, mas seu amplo uso, frequentemente abusivo, resultou no aparecimento de várias cepas bacterianas resistentes, fato que reduziu sua utilidade clínica. Wannmacher e Ferreira (1999) afirmam que a resistência bacteriana a esses fármacos decorre de dois mecanismos, os quais não destroem as tetraciclinas. O primeiro é mediado por bombas de efluxo dos antibióticos e o segundo envolve uma proteína que confere proteção aos ribossomos. A resistência bacteriana ocorre predominantemente em microrganismos que não possuem mecanismos de transporte ativo através das membranas celulares e, assim, não concentram o fármaco em suas células. Isso tudo é acompanhado pelo decréscimo do fluxo ou aumento da capacidade da célula para expulsar o antibiótico. A resistência pode ser mediada também pela transferência de plasmídeos resistentes. Várias bactérias Gram-positivas, incluindo várias daquelas isoladas de infecções orais, apresentam graus variáveis de resistência às tetraciclinas, de acordo com Neidle e Yagiela (1991).

Esses fármacos têm ação bacteriostática em concentrações terapêuticas e amplo espectro de ação, incluindo atividade contra Gram-positivos, Gram-negativos, bactérias aeróbias e anaeróbias, espiroquetas, micoplasmas, riquétsias, clamídias e alguns protozoários. São geralmente administrados via oral, porém também podem ser administrados via parenteral. A absorção da maioria das preparações pelo intestino é irregular e incompleta, melhorando na ausência de alimentos. Como as tetraciclinas são quelantes de íons metálicos, formando complexos não absorvíveis, ocorre diminuição da absorção na presença de leite, certos antiácidos e preparações de ferro. A minociclina e a doxiciclina são praticamente absorvidas por completo, não sendo prejudicadas por alimentos.

A penetração das tetraciclinas na maioria dos tecidos orgânicos é excelente, alcançando altas concentrações em saliva e tecidos mineralizados (dentina, esmalte e ossos, por exemplo). Atravessam a placenta e são encontradas em altas concentrações também no leite materno. Esses fármacos devem ser evitados durante a gravidez, devido à capacidade de se acumularem em dentes e ossos em formação no feto. As tetraciclinas concentram-se no fluido crevicular gengival e estão em íntimo contato com o biofilme no sulco gengival. Têm afinidade por tecidos de alta atividade metabólica e em proliferação, como fígado, tumores, ossos e dentes em desenvolvimento. São excretadas principalmente pelos rins e podem ser encontradas na urina na forma inalterada.

As tetraciclinas têm ação anti-inflamatória por inibição da expressão de óxido nítrico sintases, induzidas em artrites e outros processos inflamatórios. Além disso, têm a capacidade de inibir proteinases destruidoras de tecidos, como a colagenase e a gelatinase, presentes em várias patologias, entre as quais estão periodontites, artrites, osteopenia, osteoporoses e outras. Para Wannmacher e Ferreira (1999), as tetraciclinas adicionariam à ação antibacteriana esse efeito protetor do colágeno, auxiliando na cicatrização das periodontites agressivas, crônicas e refratárias.

Os efeitos tóxicos das tetraciclinas são muitos, incluindo reações alérgicas e efeitos sobre ossos e dentes. As reações de hipersensibilidade incluem anafilaxia, edema periorbital e urticária. Nos dentes aparecem pigmentações amareladas e acastanhadas permanentes que podem estar associadas à hipoplasia do esmalte dentário e da dentina. Muitos pacientes apresentam irritação gastrintestinal e desenvolvem ulcerações esofagianas, sendo que náuseas, vômitos e desconforto epigástrico também podem ser apresentados. Ainda, o tratamento com tetraciclina pode alterar de modo indesejável as microbiotas normais da boca e do intestino, resultando em distúrbios gastrintestinais e superinfecções, principalmente por *Candida albicans*.

As tetraciclinas são úteis na resolução de várias infecções dentárias, muitas vezes utilizadas em substituição à penicilina ou eritromicina. Contudo, as tetraciclinas não são substitutos aceitáveis para a profilaxia de pacientes com história de febre reumática, conforme afirmam Nisengard e Newman (1997). Atualmente, na Odontologia, Wannmacher e Ferreira (1999) relatam que esses antimicrobianos não são considerados primeira escolha em infecções corriqueiras devido à resistência bacteriana. No máximo, segundo Neidle e Yagiela (1991), são

antibióticos de terceira escolha, depois das penicilinas, eritromicinas, cefalosporinas e clindamicina. Sua principal indicação é no tratamento de alguns casos de periodontite agressiva em adolescentes e adultos jovens, cujo agente causal predominante é o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans,* além de serem indicados no tratamento de gengivite ulcerativa necrosante e no tratamento de abscessos periodontais. Estudos clínicos em seres humanos indicam que esses fármacos aumentam a formação óssea e possivelmente a reinserção de fibras periodontais. Parte da sua eficácia, após administração oral, resulta de seu aparecimento no fluido crevicular gengival em concentrações mais altas do que no soro. As tetraciclinas apresentam ainda a capacidade de inibir a dissolução do colágeno no tecido conjuntivo de modo independente de sua atividade antibacteriana. Minociclina e doxiciclina, por suas características farmacocinéticas, apresentam vantagens em relação à tetraciclina e devem ser preferencialmente escolhidas em casos de infecções odontológicas por microrganismos suscetíveis a esses fármacos.

Metronidazol

O metronidazol é um componente sintético derivado do nitroimidazol. O metronidazol é o fármaco que tem melhor potencial bactericida contra bactérias anaeróbias, atuando também contra bactérias microaerófilas e espiroquetas orais. Age especialmente sobre bacilos Gram-negativos (*Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium difficile*) e costuma ser mais ativo do que a clindamicina para anaeróbios, sendo inativo contra *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* e enterobacteriáceas, conforme Wannmacher e Ferreira (1999). A Figura 3.11 mostra a estrutura química do metronidazol.

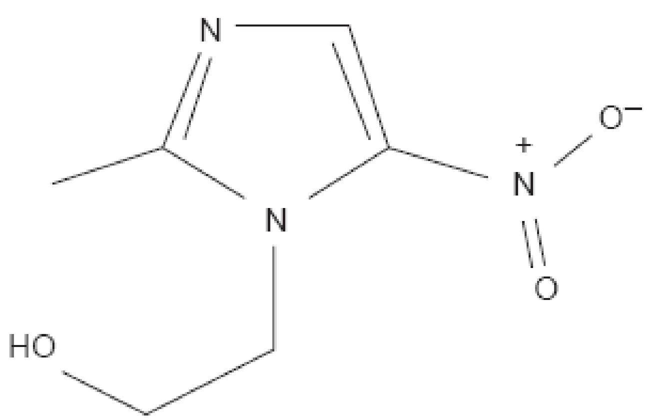


Figura 3.11 Estrutura química do metronidazol.

O mecanismo de ação do metronidazol abrange quatro etapas: penetração do fármaco na célula bacteriana, ativação redutora da célula, efeito tóxico do derivado reduzido e liberação dos produtos finais inativos. A toxicidade é exercida por compostos intermediários de vidas curtas ou radicais livres que produzem lesões devido à interação com o DNA. O metronidazol penetra em todas as células bacterianas de modo uniforme e apresenta, na maioria das vezes, efeito bactericida. Reage contra o DNA bacteriano, causando perda de sua estrutura helicoidal, inibição da sua replicação, fragmentação e, em baixas doses, mutação do genoma bacteriano, ocorrendo a morte da célula bacteriana.

A resistência das bactérias ao metronidazol surge raramente. Os casos descritos de resistência são explicados pela reduzida captação do fármaco pelas bactérias e diminuição da taxa de redução do metronidazol; este é um fármaco bem absorvido por via oral, sendo que os alimentos retardam, porém não reduzem essa absorção. O fármaco é distribuído por toda a água corporal, alcançando concentrações terapêuticas no tecido ósseo. É metabolizado no fígado, produzindo metabólitos que são eliminados principalmente pela urina, mas também pela bile.

Sua eficácia e segurança em crianças ainda não estão bem estabelecidas. O metronidazol deve ser considerado em pacientes alérgicos à penicilina, com infecções de origem dental, ou nos quais o tratamento com penicilina não surtiu efeito. Cerca de 85% das afecções dentais envolvem anaeróbios estritos, logo seu uso racional é bem fundamentado. É recomendado, também, em infecções de origem dental ou periodontal, como casos de gengivite ulcerativa necrosante (GUN) e periodontite refratária ou muito avançada. Como microrganismos aeróbios, facultativos e microaerófilos não são afetados *in vitro* pelo metronidazol, seu uso não é recomendado em infecções odontogênicas em geral. Portanto, nunca deve ser usado como agente único, exceto em GUN e periodontite

avançada, uma vez que é altamente ativo para bacilos Gram-negativos anaeróbios e espiroquetas, mas moderadamente ativo para cocos anaeróbios; apresenta inatividade para microrganismos aeróbios, incluindo *Streptococcus*.

Em estudos citados por Neidle e Yagiela (1991), o uso de metronidazol por sete dias consecutivos produziu melhora clínica prolongada, com alterações na microbiota da bolsa gengival (incluindo espiroquetas), persistindo durante 6 meses. O uso do metronidazol como monoterapia no tratamento de doença periodontal não tem se mostrado superior à terapia mecânica. Além disso, o uso tópico de metronidazol subgengival tem recebido maior atenção nos últimos anos, segundo Wannmacher e Ferreira (1999), sendo sempre precedido ou associado à terapia mecânica.

O metronidazol tem sido utilizado em associação a outros fármacos com o objetivo de atingir microrganismos não cobertos por outros espectros de ação. Associações com amoxicilina (com ou sem ácido clavulânico) ou ciprofloxacino têm demonstrado sinergismo *in vitro* no combate ao *A. actinomycetemcomitans* e têm obtido sucesso no tratamento de periodontites. Em esquema oral por 7 dias, associado à raspagem e ao alisamento radicular, metronidazol/amoxicilina (250 mg) mostraram-se tão eficazes quanto amoxicilina/clavulanato (250 mg) no manejo de periodontite refratária de adulto, reduzindo profundidade de bolsa, sangramento, perda de inserção e eliminando *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*. Estudos mostraram resultados similares com metronidazol/amoxicilina em periodontites agressivas.

De maneira geral, o metronidazol é bem tolerado, mas pode acarretar reações como perturbações gastrintestinais leves, náuseas, estomatite, neutropenia reversível, sabor metálico, urina escura, urticária, superinfecção por *Candida albicans,* entre outras. Nisengard e Newman (1997) alertam para o fato de se usar o fármaco com precaução em pacientes com discrasias sanguíneas, devido ao seu potencial para deprimir a atividade da medula óssea.

Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo descoberto em 1956 e produzido pelo actinomiceto *Streptomyces orientalis*. Sua estrutura química é bastante complexa e representa um fármaco de pequeno espectro, sendo eficaz principalmente contra estreptococos, pneumococos, estafilococos e alguns anaeróbios. A maioria das cepas de *Staphylococcus aureus* permanece sensível à vancomicina, assim como a maioria das cepas de *Streptococcus viridans* e *Streptococcus pyogenes*. É um fármaco eficaz contra estafilococos que produzem penicilinase em casos de tratamento de endocardite por estreptococos e em casos de infecções por estafilococos a partir de dispositivos protéticos, como válvulas cardíacas. A Figura 3.12 mostra a estrutura química da vancomicina.

A atuação da vancomicina se dá por meio da inibição da síntese da parede celular, sendo, portanto, um antibiótico bactericida. No entanto, Neidle e Yagiela (1991) afirmam que o medicamento pode atuar alterando a função da membrana celular e a síntese do RNA. A vancomicina é utilizada no tratamento de infecções causadas por Gram-positivos sensíveis a ela, mas resistentes a outros fármacos antimicrobianos mais comumente usados e menos tóxicos. Segundo os autores, talvez devido ao seu uso pouco frequente, diversos microrganismos Gram-positivos que se tornaram resistentes a vários outros antibióticos permanecem sensíveis à vancomicina.

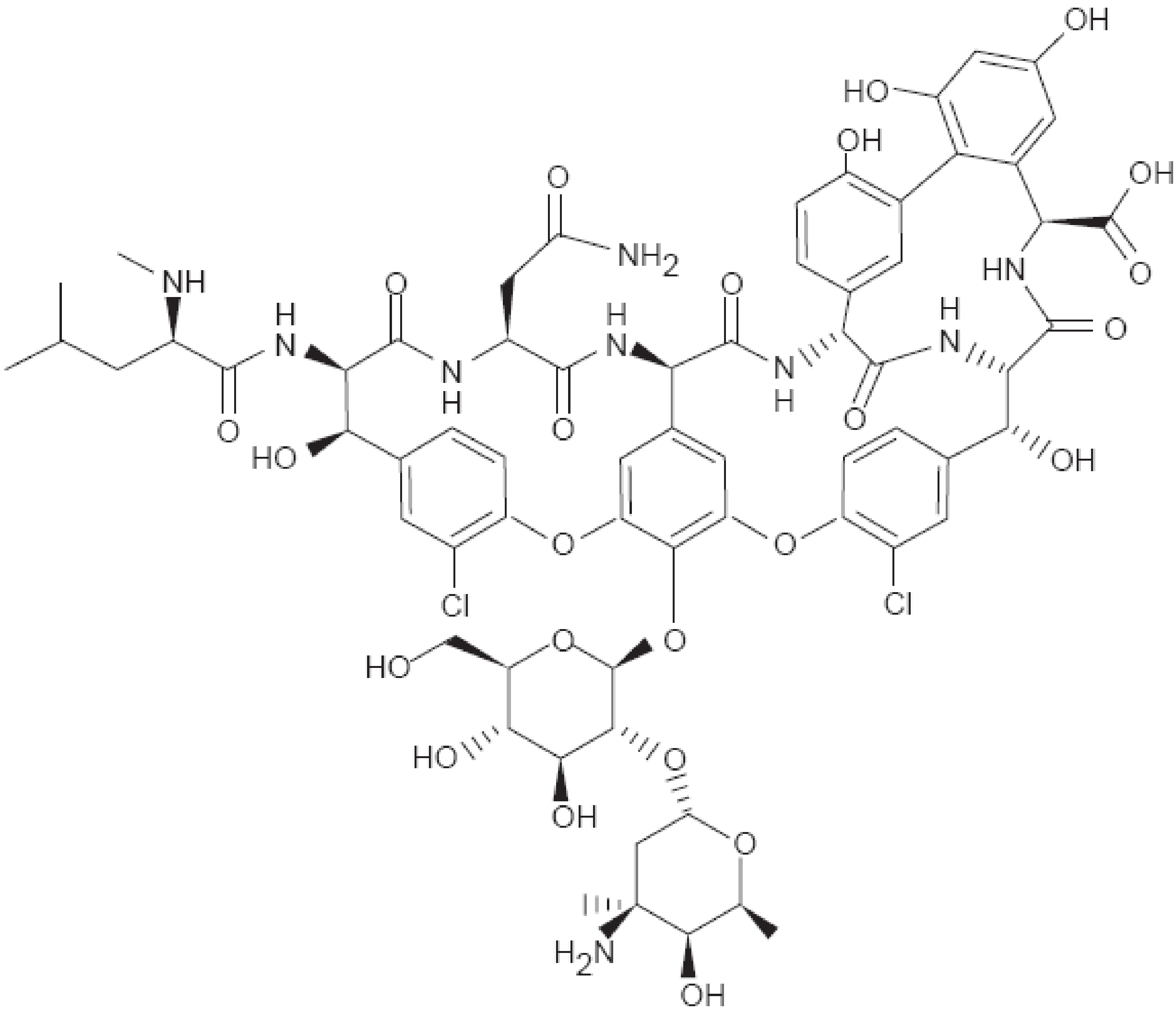


Figura 3.12 Estrutura química da vancomicina.

A vancomicina não é bem absorvida após a administração oral, e a via endovenosa é a preferida. Atinge a maioria dos fluidos corporais e sua principal via de excreção é a renal. O uso da vancomicina limita-se principalmente à colite pseudomembranosa e ao tratamento de algumas infecções estafilocócicas resistentes a múltiplos fármacos. Além disso, mostra-se valiosa nas infecções estafilocócicas graves em pacientes hipersensíveis tanto às penicilinas quanto às cefalosporinas, bem como ao combate a alguns tipos de endocardite. Deve ser reservada para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos Gram-positivos refratários aos antibióticos menos tóxicos.

No passado, a vancomicina foi utilizada topicamente para tratamento da GUN e em dentifrícios para melhorar a higiene oral de crianças com deficiência mental. No entanto, na atualidade, não há respaldo científico para esse tipo de utilização. Há apenas uma indicação aceita para o uso odontológico da vancomicina: cobertura profilática de pacientes alérgicos à penicilina com próteses valvulares. O uso da vancomicina em tais circunstâncias baseia-se no alto risco que os pacientes correm de desenvolver endocardite, em consequência da bacteriemia de origem dentária; na atividade bactericida da vancomicina; na crescente resistência dos microrganismos orais à penicilina e eritromicina e sua contínua sensibilidade à vancomicina; na sensibilidade à vancomicina dos aeróbios e anaeróbios encontrados na cavidade oral; e na ausência de alergenicidade cruzada entre os derivados da penicilina e a vancomicina. No entanto, as recomendações atuais da American Heart Association (AHA) não citam a vancomicina como fármaco indicado para a profilaxia antimicrobiana.

Os efeitos colaterais da vancomicina são graves e seu uso deveria ser restrito a infecções por bactérias Gram-positivas, contra as quais nenhum outro antibiótico tenha sido eficaz. Os efeitos colaterais podem ser representados pela ototoxicidade e nefrotoxicidade a longo prazo, bem como por reações de hipersensibilidade, erupções cutâneas e febre. As ocorrências de surdez e lesão renal têm desaparecido com o tempo em razão de adequações nas dosagens do fármaco e cuidados extras nas interações medicamentosas com outros fármacos (como aminoglicosídios). Após aplicação tópica do fármaco, não há relatos de efeitos adversos.

Lincomicina e clindamicina

A lincomicina e a clindamicina integram um grupo de antibióticos denominado lincosamidas, cuja farmacodinâmica é similar à dos macrolídeos, porém com estruturas químicas bastante diferentes. A lincomicina é um antibiótico natural, obtido originalmente de culturas de *Streptomyces lincolnensis*. Pequenas modificações estruturais de sua cadeia lateral deram origem à clindamicina (derivado semissintético), com maior taxa de absorção oral e aumentado espectro antibacteriano (maior atividade e menor taxa de resistência). Em virtude disso, atualmente, não se justifica o uso de lincomicina. A lincomicina foi introduzida para uso clínico geral em 1965, e a clindamicina em 1970. A Figura 3.13 mostra a estrutura química da lincomicina.

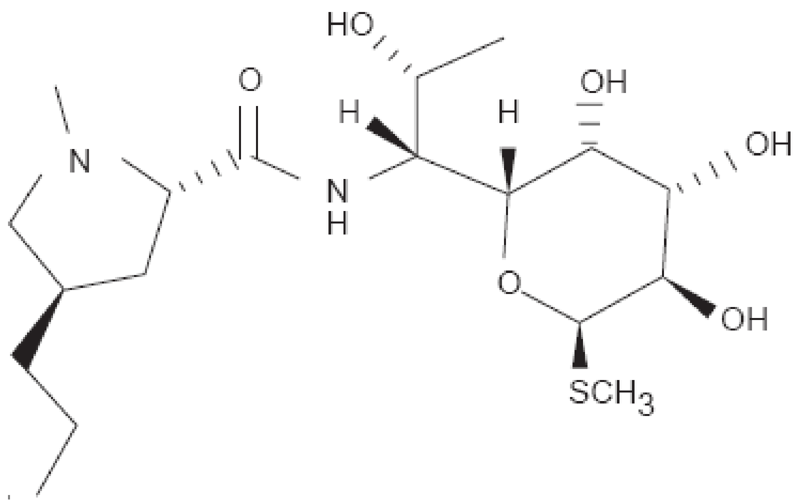


Figura 3.13 Estrutura química da lincomicina.

A clindamicina é ativa contra a maioria das bactérias, e é considerada o medicamento de escolha contra infecções causadas por bactérias anaeróbias resistentes às penicilinas. Embora alguns efeitos adversos produzidos pela lincomicina e clindamicina tenham limitado um pouco seu uso, várias de suas propriedades tornaram, principalmente a clindamicina, excelentes fármacos para algumas indicações específicas na Odontologia e na Medicina. A Figura 3.14 mostra a estrutura química da clindamicina.

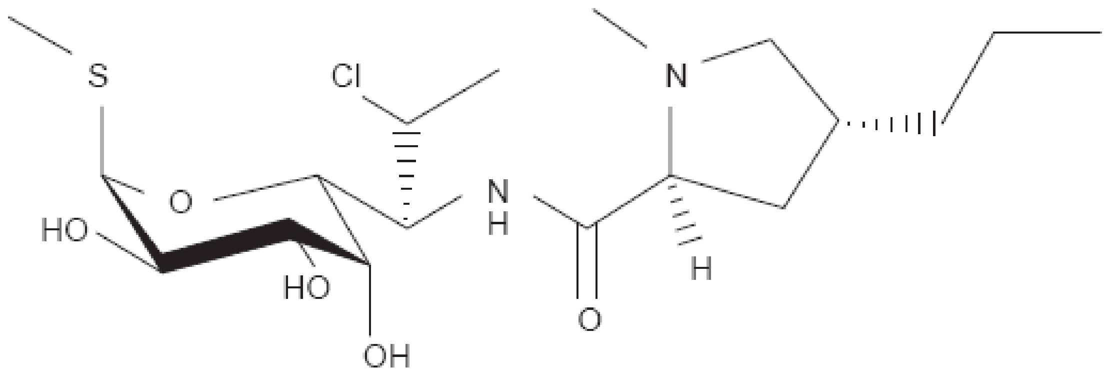


Figura 3.14 Estrutura química da clindamicina.

A clindamicina mostra-se ativa contra microrganismos aeróbios e cocos Gram-positivos, incluindo muitos estafilococos resistentes à penicilina e anaeróbios Gram-positivos (*Peptococcus, Peptostreptococcus, Actinomyces, Propionibacterium, Eubacterium*) e Gram-negativos (*Fusobacterium, Bacteroides*). Não atua sobre aeróbios Gram-negativos, todavia é eficaz contra *Streptococcus* e a maioria das cepas de *Staphylococcus aureus*.

Os espectros antimicrobianos da lincomicina e clindamicina são similares entre si e similares àquele das eritromicinas. O mecanismo de ação é semelhante ao apresentado pela eritromicina e pelo cloranfenicol, no qual os fármacos ligam-se de maneira reversível à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos, inibindo a síntese proteica. Nisengard e Newman (1997) esclarecem que esses fármacos são geralmente bacteriostáticos, mas em altas doses são bactericidas. Segundo os autores, a clindamicina é mais potente do que a lincomicina, tendo, porém, efeitos adversos mais frequentes.

A resistência à clindamicina desenvolve-se lentamente por meio de mutações nos ribossomos bacterianos, ocasionando menor afinidade e capacidade de ligação do fármaco. Casos de resistência cruzada entre eritromicina e clindamicina têm sido relatados, bem como resistência por algumas cepas de *S. aureus,* estreptococos do grupo A e

alguns pneumococos à lincomicina.

A lincomicina é apenas parcialmente absorvida no trato gastrintestinal, enquanto a clindamicina é quase completamente absorvida. A absorção da lincomicina é altamente inibida pela presença de alimentos, diferentemente da clindamicina, que é absorvida em mais de 90%, mesmo quando ingerida com alimentos. Em função disso, a clindamicina é tranquilamente administrada via oral, entretanto a lincomicina geralmente é administrada por via parenteral. A principal via de excreção desses fármacos é a via biliar, sendo também excretadas na urina e nas fezes. Distribuem-se amplamente nos tecidos corporais e apresentam grande capacidade de penetração no tecido ósseo.

Pela sua excelente capacidade de penetração óssea, a lincomicina e a clindamicina são de importante uso em osteomielites e osteítes purulentas. A clindamicina apresenta uma importante propriedade de transporte ativo para o interior dos macrófagos e leucócitos polimorfonucleares, o que explica sua alta concentração em abscessos, de acordo com Newman e Kornman (1997).

Tanto a lincomicina como a clindamicina são eficazes contra aeróbios Gram-negativos e anaeróbios Gram-positivos e Gram-negativos, porém seu uso é limitado ao tratamento de determinadas infecções graves causadas por cepas suscetíveis de estreptococos, estafilococos ou pneumococos, as quais são insensíveis a agentes antimicrobianos menos tóxicos (penicilina e eritromicina), bem como em casos de pacientes incapazes de tolerar outros agentes antibacterianos. Esses fármacos seriam especialmente indicados para o tratamento de infecções ósseas refratárias e das articulações, e para todas essas indicações a clindamicina é preferível à lincomicina, segundo Neidle e Yagiela (1991). A segurança da clindamicina para gestantes ainda não está determinada, portanto deve-se evitar seu uso sempre que outras opções estiverem disponíveis.

Na Odontologia, a clindamicina geralmente é um fármaco de reserva, e a lincomicina raramente é usada. A lincomicina e a clindamicina devem ser empregadas apenas quando antibióticos menos perigosos são contraindicados ou ineficazes. Há indicações válidas para a clindamicina nas infecções orodentais, como osteíte purulenta, infecções ósseas e infecções causadas por microrganismos anaeróbios, como espécies de *Bacteroides* ou patógenos que não podem ser erradicados por antibióticos menos tóxicos (como a penicilina ou a eritromicina).

O emprego da clindamicina também é feito na prevenção e no tratamento de infecções odontogênicas em pacientes alérgicos a antibióticos betalactâmicos. Embora penicilinas sejam tradicionalmente indicadas para infecções de origem odontogênica que se disseminam para mandíbula, maxila e outras regiões da cabeça e pescoço (angina de Ludwig, sinusite maxilar, abscessos retrofaríngeos e parafaríngeos), os microrganismos aí presentes parecem apresentar maior sensibilidade à clindamicina.

Os distúrbios gastrintestinais são os efeitos adversos mais presentes em pacientes que fazem uso desses fármacos. A colite pseudomembranosa é o principal efeito adverso desses antimicrobianos e se estabelece em virtude de uma toxina necrosante produzida por microrganismos resistentes à clindamicina. Reações alérgicas, diarreia, hepatotoxicidade, icterícia e alterações cardiovasculares também têm sido relatadas.

Quinolonas e fluoroquinolonas

Quinolonas são compostos sintéticos empregados desde 1960 no controle de processos infecciosos, tendo como protótipo o ácido nalidíxico. A partir de modificações nessa molécula, em 1980, surgiram as novas quinolonas denominadas fluoroquinolonas, das quais são integrantes o norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, enoxacino, perfloxacino e lomefloxacino. A descoberta de novos fármacos com espectros antimicrobianos ainda mais elevados levou ao estabelecimento de diferentes gerações de quinolonas, sendo a quarta geração composta pelos fármacos de maior potência. Em 1988, a fluoroquinolona ciprofloxacina tornou-se o primeiro fármaco desse grupo a ter disponibilidade para uso sistêmico. A Figura 3.15 mostra a estrutura química das quinolonas e das fluoroquinolonas.

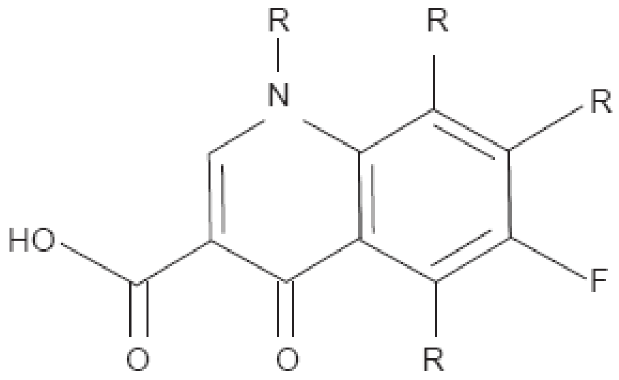


Figura 3.15 Estrutura química essencial das quinolonas e fluoroquinolonas.

Segundo Rang *et al.* (2003), o mecanismo de ação desses fármacos é estabelecido mediante a interferência sobre a DNA-girase, responsável pela super-helicoidização do longo cromossomo bacteriano e manutenção do correto arranjo espacial; assim, a transcrição e replicação não podem ocorrer. O descompasso entre a inibição da replicação do DNA e a continuada síntese de proteína resulta na inibição da divisão celular. O crescimento continuado da célula causa filamentação e sua morte, segundo Wannmacher e Ferreira (1999). Tais antibióticos são bacteriostáticos em baixas concentrações, porém bactericidas em doses elevadas.

A ciprofloxacina (Figura 3.16) é a fluoroquinolona mais utilizada, cujo amplo espectro a torna eficaz contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Na Odontologia, esse fármaco tem grande indicação devido à sua ação sobre anaeróbios da cavidade oral. Apresenta ótimo desempenho contra *Enterobacteriaceae,* incluindo microrganismos resistentes às penicilinas, às cefalosporinas e aos aminoglicosídios. Entre os microrganismos Gram-positivos, os estreptococos e os pneumococos são apenas fracamente inibidos, sendo observada elevada resistência estafilocócica ao fármaco. Do ponto de vista clínico, as fluoroquinolonas são mais bem indicadas para infecções por bastonetes e cocos Gram-negativos, facultativos e aeróbios. Segundo Nisengard e Newman (1997), a ciprofloxacina apresenta eficácia para *Actinobacillus Actinomycetemcomitans,* atuando juntamente sobre clamídias.

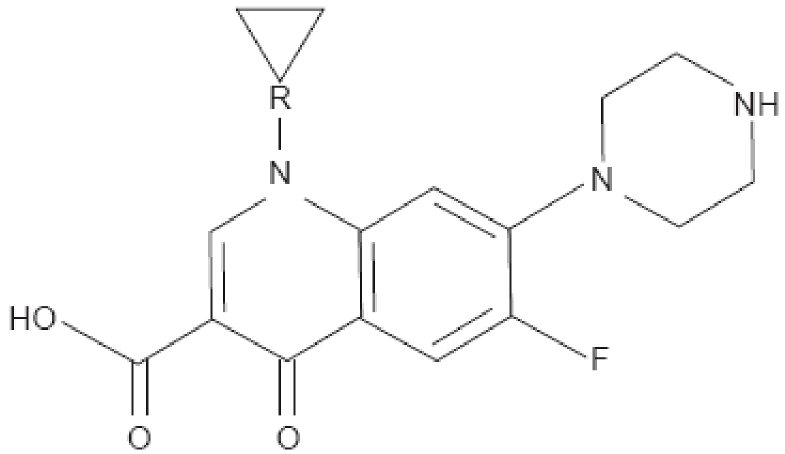


Figura 3.16 Estrutura química da ciprofloxacina.

Neidle e Yagiela (1991) afirmam que bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* desenvolveram certa resistência após uso da ciprofloxacina. Entretanto, seu mecanismo de resistência ainda não é muito bem compreendido, parecendo ser resultado da revelação de cepas naturalmente resistentes. O rápido desenvolvimento de resistência bacteriana tem levado ao limitado uso desses fármacos, que não são considerados primeira escolha em infecções odontogênicas.

O amplo espectro de atividade, principalmente das fluoroquinolonas, bem como a boa absorção oral e a boa tolerabilidade em geral, resultaram em extensivo uso clínico desses fármacos. A ciprofloxacina é muito bem absorvida pelo trato gastrintestinal; contudo, essa absorção pode ser diminuída pela utilização concomitante de antiácidos, alimentos e produtos contendo ferro e zinco. As quinolonas alcançam, ainda, a maioria dos fluidos corporais, e sua concentração na saliva é usualmente menor do que no soro. O predomínio da excreção desses medicamentos dá-se por via renal, no entanto, a eliminação por metabolismo hepático também se estabelece.

As quinolonas são valiosas no tratamento da periodontite refratária, particularmente se há suspeita ou confirmação do caso por testes microbiológicos de infecções por enterococos. Combinações entre ciprofloxacino e

outros antimicrobianos têm sido pesquisadas com o objetivo de aumentar a atividade contra bactérias inadequadamente inibidas pelos antimicrobianos. Em periodontites, comprovou-se eficácia microbiológica da associação entre metronidazol e ciprofloxacino contra *Campylobacter, Fusobacterium, Peptococcus, Prevotella intermedia, Porphyromonas gingivalis, A. actinomycetemcomitans* e bactérias Gram-negativas facultativas. A ciprofloxacina não é capaz de eliminar *in vitro* todas as bactérias oriundas de dentina infectada, contudo o uso da combinação de ciprofloxacino com outros antibióticos para desinfecção de lesões cariosas e canais radiculares tem recebido atenção nos últimos anos. Experimentos *in vitro* e com animais têm demonstrado eficácia da associação de ciprofloxacino com metronidazol, minociclina e/ou cefaclor sobre bactérias encontradas em dentina infectada.

Os efeitos adversos das quinolonas geralmente envolvem alterações gastrintestinais e erupções cutâneas, além de cefaleia, tonturas e, menos comumente, convulsões. As quinolonas frequentemente são fármacos muito bem tolerados, porém potencializam os efeitos de anticoagulantes orais, segundo Wannmacher e Ferreira (1999). A ciprofloxacina é contraindicada para gestantes e menores de 17 anos; além disso, superinfecções, incluindo a colite pseudomembranosa, são descritas. Os principais efeitos adversos de interesse para o cirurgião-dentista são xerostomia, aumento do reflexo do vômitos e náuseas; relatos de hipersensibilidade são raros.

Referências bibliográficas

Malizia T, Tejada MR, Ghelardi E et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. J Periodontal 1997;68:1206-9.

Neidle EA, Yagiela JA. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

Newman M, Kornman K. O uso de antibióticos e antimicrobianos na prática odontológica. 1. ed. São Paulo: Quintessence, 1997.

Nisengard RJ, Newman MG. Microbiologia oral e imunologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

Pelczar Jr. MJ, Chan ECS, Krieg NR. Microbiologia: conceitos e aplicações, vol II. 2. ed. São Paulo: Makron Books, 1996.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

Silva P. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Trabulsi LR, Alterthum F, Candeias JAN, Gompertz OF. Microbiologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica para dentistas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

Winn. RD. New erythromycins. General Dentistry 1996;44:304-7.

Bibliografia

Abbott PV, Hume WR, Pearman JW. Antibiotics and endodontics. Aust Dent J 1990;35(1):50-60.

Cunha GL. Medicação sistêmica na prática odontológica. Revista Estação Científica. Edição n. 3, 2006. Disponível em: <http://www.jf.estacio.br/revista/revista_ant_03.asp>. Acesso em: 21/11/09.

Morse DR. Microbiology and Pharcology. In: Cohen S, Burns RC. Pathways of the pulp. 4. ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1987.

Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. Circulation. Journal of the American Heart Association 2008:886-96.

Schellack G. Farmacologia na prática clínica da área da saúde. 1. ed. São Paulo: Fundamento Educacional, 2004.

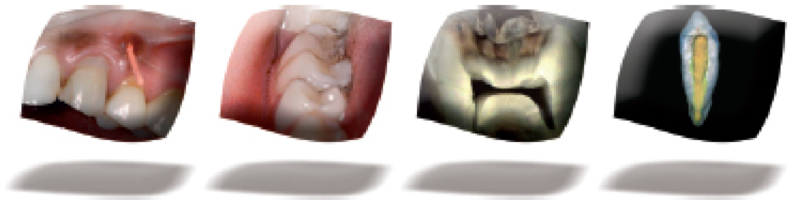
Sefton AM, Maskell JP, Beighton D et al. Azitromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. J. Clin. Periodontal 1996;23:998-1003.

Souza-Filho FJ, Andrade ED. Protocolos farmacológicos em endodontia. In: Andrade, E. D. Terapêutica medicamentosa em Odontologia. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006.

Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Departamento de Diagnóstico Bucal.

Disciplina de Microbiologia e Imunologia. Antibiótico, 2007. Disponível em: < http://www.fop.unicamp.br/microbiologia>. Acesso em: 30/09/2009.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association. J Am Dent Assoc 2007;138:739-60.



4
Microbiologia Endodôntica

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino, Gabriela Bülow Martins e Rogério de Castilho Jacinto

A cavidade bucal hospeda aproximadamente 10^{10} bactérias e mais de 700 espécies de microrganismos. Nela ocorrem vários fenômenos de interações microbianas, os quais são favorecidos pela grande variedade e quantidade de microrganismos e pelas características anatômicas e fisiológicas dessa cavidade. O ambiente oral revela condições favoráveis de tensão de oxigênio, disponibilidade de nutrientes e estruturas anatômicas que favorecem a adesão microbiana. Além disso, associados a esses fatores, encontram-se o fluxo salivar e o fluido do sulco gengival, havendo assim condições adequadas às exigências nutritivas, respiratórias e de aderência necessárias à colonização de grande variedade de microrganismos.

Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723), em 1697, foi o primeiro a descrever a presença de bactérias nas doenças orais ao observar, com o auxílio de lentes de aumento, a presença de bactérias em cavidades de cárie, mas foi somente após quase 200 anos (quando Miller, em 1894, demonstrou a presença de vários tipos diferentes de bactérias na polpa dentária necrótica) que se estabeleceu o vínculo entre a presença de microrganismos e as alterações pulpares e periapicais. Por meio de seu estudo, uma ampla variedade de formas bacterianas foi observada (cocos, bacilos e espirilos) em esfregaços de material obtido a partir de canais radiculares com polpas coronárias expostas. Percebeu-se que algumas espécies bacterianas localizavam-se na câmara pulpar, enquanto outras se encontravam no interior do canal radicular. Observou-se ainda que a variedade de microrganismos encontrados na polpa coronária decrescia no terço médio e apical. No entanto, o papel dos microrganismos no desenvolvimento de doenças do sistema de canais radiculares ainda permaneceu incerto durante várias décadas.

Kakehashi *et al.* (1965), utilizando ratos como modelo experimental, evidenciaram o papel desempenhado pelas bactérias e seus produtos na indução das infecções pulpares e perirradiculares. Polpas de molares de ratos convencionais e de ratos *germ free* foram expostas ao meio bucal. Verificou-se que nos animais convencionais ocorreu o desenvolvimento de inflamação crônica, culminando com a necrose pulpar e lesões perirradiculares, enquanto que nos animais *germ free* a resposta pulpar foi caracterizada pela presença mínima de inflamação e por deposição de dentina neoformada na área exposta, demonstrando o papel fundamental da presença de microrganismos na instalação das infecções endodônticas. Em 1966, Möller relatou a importância da assepsia na amostragem de microrganismos de canais radiculares de dentes infectados para estudos de cultura e destacou a grande importância de microrganismos anaeróbios obrigatórios no estabelecimento das infecções endodônticas.

Até a metade da década de 1970, devido ao desconhecimento das técnicas de anaerobiose, investigações relatavam que os microrganismos isolados dos canais radiculares com polpas necrosadas eram predominantemente bactérias anaeróbias facultativas dos seguintes grupos: estreptococos, enterococos, micrococos, difteroides, estafilococos, lactobacilos, bactérias entéricas, *Candida spp., Neisseria* spp. e *Veillonella* spp. Em 1976, os conhecimentos na área avançaram e Sundqvist, utilizando técnicas de cultura de microrganismos em anaerobiose, avaliou a microbiota de 32 canais radiculares de dentes unirradiculares, livres de cáries e restaurações, com polpas necrosadas devido à injúria traumática. Constatou que os microrganismos foram isolados de 18 dos 19 dentes com

lesão periapical, porém não foram isolados em nenhum dente sem essa lesão. Foram prevalentes bactérias do gênero *Fusobacterium, Bacteroides, Eubacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus* e *Campylobacter,* e então Sundqvist concluiu que a maior parte das bactérias isoladas eram anaeróbias estritas. Posteriormente, seus achados foram corroborados por estudos de Baumgartner e Falkler (1991), os quais constataram a prevalência de bactérias anaeróbias estritas nos canais radiculares infectados, inclusive nos 5 mm apicais.

Diferenças na disposição de nutrientes e tensão de oxigênio na região apical comparadas à porção cervical do canal radicular são as razões para a predominância de bactérias anaeróbias de crescimento lento na porção apical. Möller *et al.* (1981) induziram necrose pulpar em dentes de macacos, e em um dos grupos a manipulação dos dentes foi realizada de maneira asséptica, e, no outro, as polpas ficaram expostas à microbiota bucal por um período de uma semana. Em seguida, os dentes foram selados e os autores constataram que lesões perirradiculares desenvolveram-se apenas nos casos em que houve contato com a microbiota oral, ou seja, quando as polpas foram infectadas.

É fato comprovado o papel dos microrganismos no desenvolvimento das doenças pulpar e periodontal. Segundo Aas *et al.* (2005), muitas espécies bacterianas específicas da cavidade oral têm sido relacionadas, inclusive, a várias doenças sistêmicas, como a endocardite bacteriana, a pneumonia por aspiração, a osteomielite em crianças, o nascimento de prematuros com baixo peso e as doenças cardiovasculares.

A maior preocupação da Endodontia é a eliminação dos microrganismos dos canais radiculares infectados, o que pode ser evidenciado por meio de inúmeras pesquisas avaliando a instrumentação, a irrigação e a medicação intracanal e sistêmica na eliminação dos microrganismos (Figuras 4.1A-D). Os microrganismos são, portanto, reconhecidos como os agentes etiológicos das patologias pulpares e periapicais; embora fatores físicos e químicos possam induzir uma inflamação periapical, as evidências indicam que agentes microbiológicos são essenciais para sua progressão e perpetuação. Além disso, estudos clínicos em seres humanos, como os realizados por Dubrow (1976) e Szajkis e Tagger (1983), e com animais experimentais, como os de Kakehashi *et al.* (1965) e Möller *et al.* (1981), apresentaram dados conclusivos de que os fluidos estagnados em tecidos vivos e tecido pulpar necrótico estéril não sustentam inflamação no periápice.



Figura 4.1 Retratamento endodôntico de lesão persistente. **A.** Radiografia de diagnóstico. **B.** Radiografia após instrumentação manual e colocação de medicação intracanal com hidróxido de cálcio — $Ca(OH_2)$. **C.** Obturações dos canais radiculares. **D.** Proservação clínica com sucesso endodôntico. Caso clínico cedido gentilmente pelo Prof. Dr. Cícero Romão Gadê-Neto (Universidade Potiguar — Natal — Rio Grande do Norte).

Vias de infecção da polpa

Uma das funções primárias do esmalte dentário é impedir o contato dos microrganismos com o complexo dentino-pulpar. Em condições normais, esmalte e cemento estão intactos, logo a polpa e o canal radicular estão protegidos da invasão bacteriana. Entretanto, a perda dessas estruturas por cáries, trincas ou traumas favorece a penetração das bactérias via túbulos dentinários. As principais vias de acesso por meio das quais os microrganismos podem alcançar a polpa dental e o periápice incluem: cavidade aberta por trauma, intervenções ou cárie; superfície dentária desgastada; linha de fratura; canalículos da dentina cortada ou cariada; sulco gengival;

invasão ao longo do ligamento periodontal nas diversas formas de doença periodontal, via canais laterais, acessórios ou forame apical; extensão da infecção periapical de dentes adjacentes infectados; e corrente sanguínea, por meio de bacteriemia ou septicemia.

A via de acesso à cavidade pulpar mais frequente é a cárie, principalmente na fase de proliferação bacteriana na dentina pelos estreptococos, pelos estafilococos, pelos lactobacilos e pelas bactérias filamentosas. Uma vez instalados no tecido pulpar e periodontal, eles podem tornar os tecidos cronicamente inflamados e ainda levar à necrose pulpar. Os microrganismos e seus subprodutos chegam à luz do canal, penetram nos túbulos dentinários e propagam-se por todo o sistema de canais radiculares, incluindo ramificações, istmos e deltas apicais, alcançando a região periapical e causando as periodontites apicais. A Figura 4.2 ilustra a principal via de infecção pulpar e periapical – a lesão de cárie.

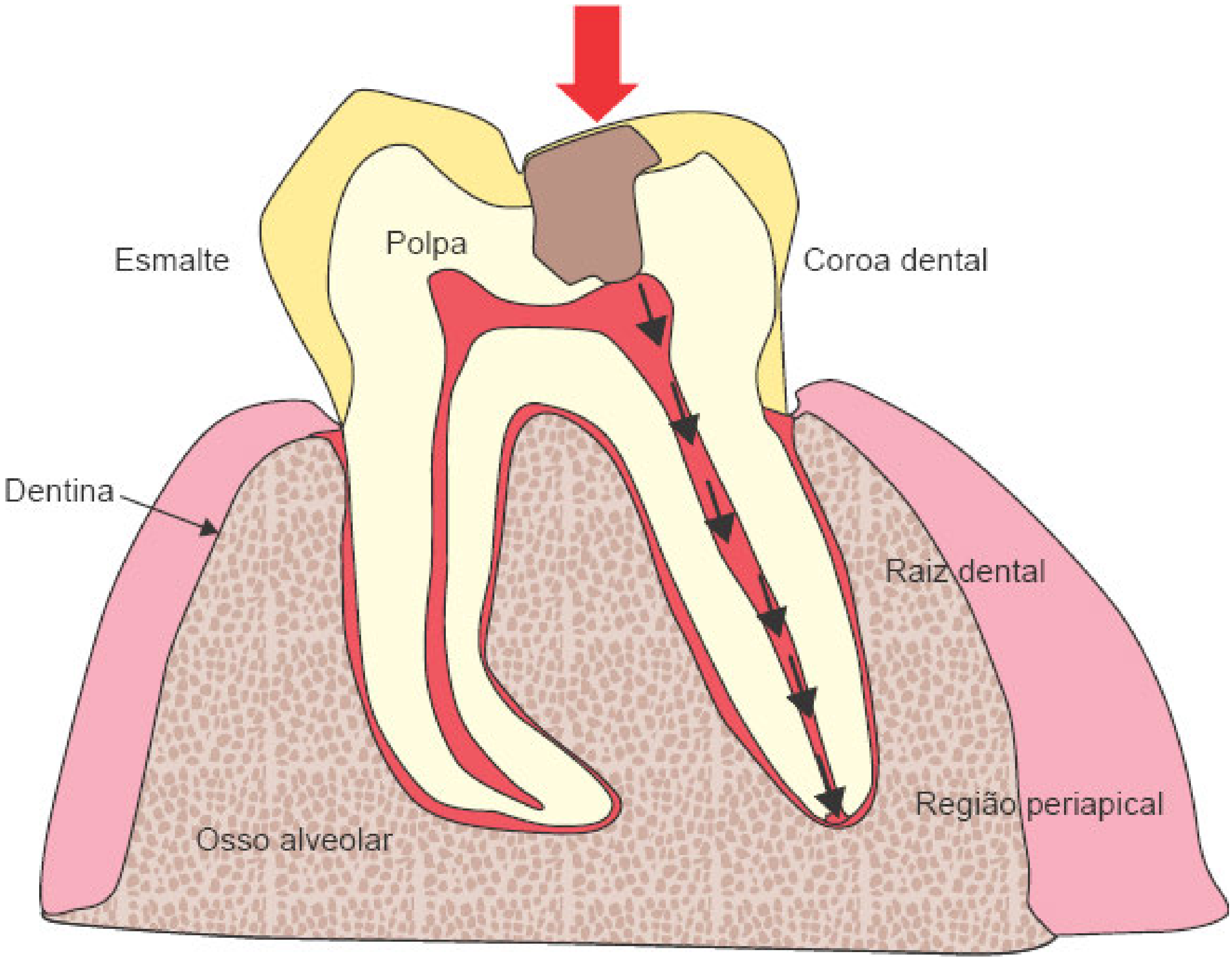


Figura 4.2 Principal via de infecção do tecido pulpar — lesão de cárie — e trajeto da infecção até alcançar a região periapical.

Composição da microbiota

A biodiversidade da microbiota em dentes com necrose pulpar e lesão periapical tem sido evidenciada nas últimas décadas por diversos autores, os quais buscam investigar a especificidade dos microrganismos que invadem e infectam os canais radiculares, bem como seu grau de patogenicidade. O conhecimento da natureza da microbiota endodôntica depende diretamente do reconhecimento dos microrganismos presentes no sistema de canais radiculares de dentes com tecido pulpar necrótico ou com falha no tratamento endodôntico.

Segundo Gomes *et al.* (2004), a infecção primária se estabelece em dentes cujos canais radiculares não foram tratados, porém os microrganismos já penetraram e colonizaram o tecido pulpar, diminuindo e prejudicando sua capacidade funcional. A infecção secundária se estabelece em dentes com falha no tratamento endodôntico e infecção persistente, devido à sobrevivência dos microrganismos aos procedimentos químico-mecânicos efetuados ou à microinfiltração coronária, a qual permite a invasão dos microrganismos aos canais radiculares tratados.

A infecção dos canais radiculares se estabelece em um ambiente previamente livre de microrganismos. Na fase inicial dessa infecção, o número de espécies microbianas geralmente é pequeno e, se a via de acesso for por meio de

cárie (Figura 4.3), as bactérias da lesão cariogênica são as primeiras a invadir a polpa. Nos casos em que não há comunicação aparente com a cavidade oral, as bactérias penetram pelos túbulos dentinários (Figura 4.4), como pode ocorrer nos casos de trauma sem exposição pulpar.

Conforme relato de Sundqvist e Figdor (2003), o número de espécies bacterianas em canais radiculares infectados pode variar de 1 a mais de 12, e o número de células bacterianas pode variar de < 10^2 a >10^8 por canal radicular. De acordo com Sundqvist (1976, 1992) e Jacinto *et al.* (2003), os gêneros bacterianos mais frequentemente isolados de polpas necróticas são *Peptostreptococcus, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Eubacterium, Actinomyces* e *Streptococcus* facultativos. As diferenças de pressões ambientais presentes no interior do sistema de canais radiculares sugerem que certas bactérias apresentam maior capacidade de sobreviver e multiplicar-se nesse meio do que outras, favorecendo o crescimento de anaeróbios obrigatórios em infecções primárias dos canais radiculares (casos de necrose do tecido pulpar) e o crescimento de microrganismos aeróbios facultativos em infecções endodônticas secundárias (casos de insucesso do tratamento endodôntico) afirmados por Molander *et al.* (1998) e Peciuliene *et al.* (2001).

Estudos têm mostrado a natureza polimicrobiana (Figura 4.5) das infecções de origem endodôntica por meio de microrganismos provenientes da saliva, lesões cariosas e sulcos gengivais e, mais recentemente, têm relatado a participação de fungos em lesões envolvendo o sistema de canais radiculares, como os do gênero *Candida* e os filamentosos dos gêneros *Aspergillus, Penicillium* e *Fusarium.* Os fungos estão presentes geralmente nas infecções secundárias ou persistentes dos canais radiculares, podendo eventualmente serem encontrados em casos de infecções primárias, segundo os autores Waltimo *et al.* (1997), Silva *et al.* (2000), Siqueira Jr., Rôcas e Alves (2004) e Ferrari, Cai e Bombana (2005). Outros agentes infecciosos, como o citomegalovírus humano, vírus Epstein-Barr, Herpes vírus e *Archaea,* têm sido detectados em infecções dentárias de canais radiculares por autores como Sabeti, Simon e Slots (2003), Yazdi *et al.* (2008), Chen *et al.* (2009), Li *et al.* (2009) e Vianna *et al.* (2009), porém, as bactérias e seus subprodutos são a maior causa de doenças pulpares e periapicais.



Figura 4.3 Secção de molar humano com cárie. Imagem cedida gentilmente pelo Prof. Dr. Cícero Romão Gadê-Neto (Universidade Potiguar — Natal — Rio Grande do Norte).

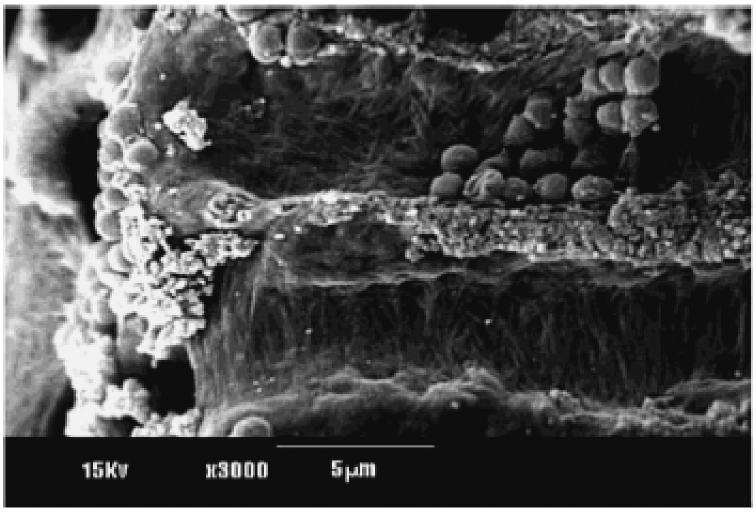


Figura 4.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) de túbulos dentinários com a presença de *Enterococcus faecalis* em seu interior. MEV cedida gentilmente pelo Prof. Dr. Caio Cezar Randi Ferraz.



Figura 4.5 Placa de Petri com meio de cultura mostrando crescimento primário e polimicrobiano de uma coleta de canal radicular infectado.

Insucesso do tratamento endodôntico

Microrganismos que sobrevivem às medidas de desinfecção/sanificação e mantêm-se viáveis apenas fracassarão se não tiverem acesso aos tecidos periapicais, se não forem patogênicos e se não estiverem em número suficiente para induzir ou perpetuar uma lesão periapical. A sobrevivência no interior dos tecidos periapicais, nos quais as defesas do hospedeiro têm maior acesso ao agente infeccioso, somente é possível para poucas espécies microbianas capazes de anular tais defesas. A microbiota do canal radicular do dente tratado endodonticamente associado à lesão periapical persistente difere substancialmente da microbiota de dentes com polpa necrosada e não tratados, apresentando em média de uma a três espécies, com predominância de microrganismos anaeróbios facultativos Gram-positivos que vivem em baixas condições nutricionais, conforme relatos de Molander *et al.* (1998), Sundqvist *et al.* (1998) e Pinheiro (2000). A Figura 4.6A mostra uma imagem radiográfica de insucesso do tratamento endodôntico com permanência da infecção devido à deficiência de preparo e obturação do canal radicular, e a Figura 4.6B mostra uma placa de Petri com microrganismos anaeróbios facultativos Gram-positivos que vivem em baixas condições nutricionais.

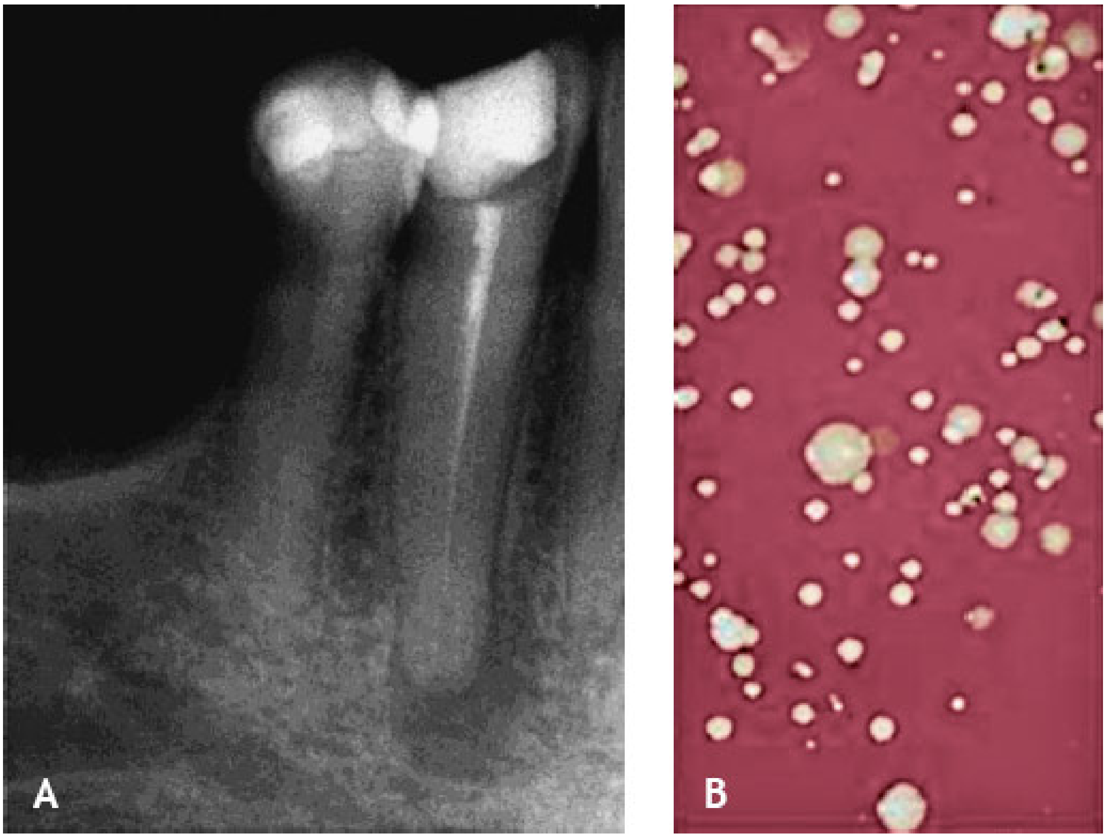


Figura 4.6 A. Imagem radiográfica de insucesso do tratamento endodôntico. **B.** Imagem de meio de cultura ágar-sangue com semeadura coletada de canal radicular associado a insucesso endodôntico. Predominância de microrganismos anaeróbios facultativos Gram-positivos.

O tipo e a disponibilidade de nutrientes são fatores que influenciam o crescimento microbiano. Os nutrientes podem derivar da cavidade oral, da degradação de tecido conjuntivo, de restos de tecidos orgânicos no interior dos túbulos dentinários ou de fluidos dos tecidos periapicais. No sistema de canais radiculares, esses fatores permitem o crescimento de microrganismos anaeróbios capazes de fermentar aminoácidos e peptídeos, enquanto os microrganismos colonizadores iniciais obtêm energia pela fermentação de carboidratos, que se tornam limitados no interior dos canais radiculares. O consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono e hidrogênio, além do desenvolvimento do potencial de oxidorredução pelos colonizadores precursores, favorecem o crescimento de microrganismos anaeróbios.

Pesquisas têm mostrado que os microrganismos encontrados em dentes com falha no tratamento endodôntico apresentam diversidade limitada, havendo predomínio de espécies Gram-positivas anaeróbias facultativas, especialmente *Enterococcus faecalis* (Figuras 4.7A-B), segundo Molander *et al.* (1998), Sundqvist *et al.* (1998) e Peciuliene *et al.* (2001). Tanto por método de cultura como por métodos moleculares, *Enterococcus faecalis* tem sido a espécie bacteriana mais comumente isolada de dentes tratados endodonticamente e com lesão periapical persistente, como observado por Sundqvist *et al.* (1998) e Hancock *et al.* (2001). Embora o *Enterococcus faecalis* apresente vários fatores de virulência, sua capacidade de ocasionar doença periapical está diretamente relacionada à sobrevivência aos métodos empregados no tratamento dos canais radiculares e à escassez de nutrientes, persistindo como um patógeno nos túbulos dentinários e canais radiculares, de acordo com Stuart *et al.* (2006) e Davis *et al.* (2007).

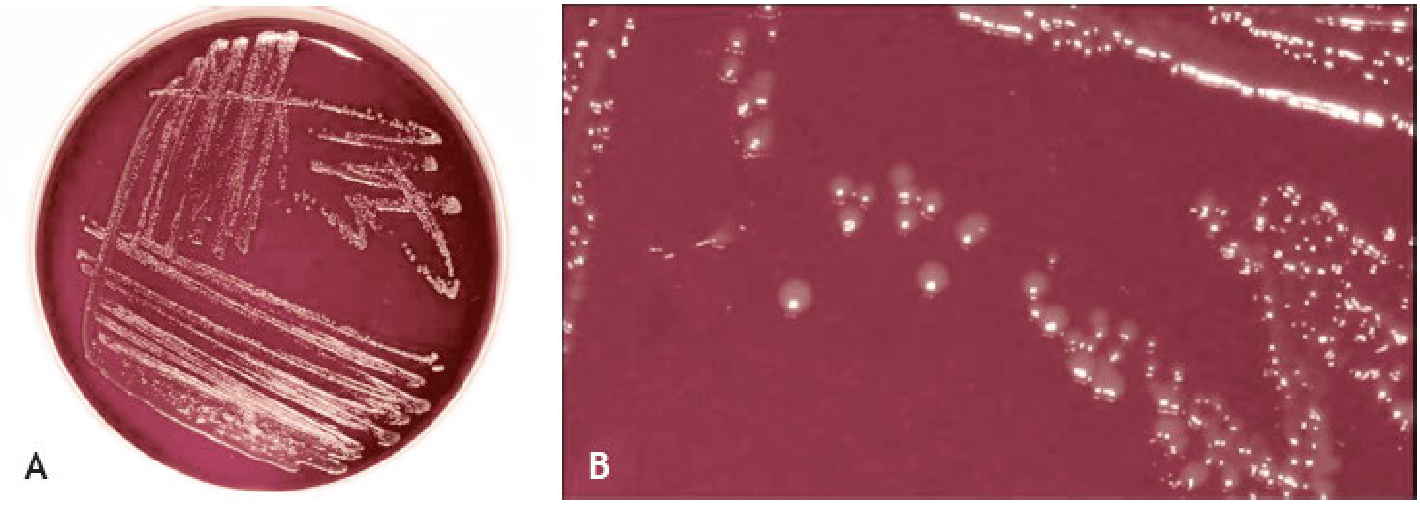


Figura 4.7 **A.** Placa com meio de cultura com sangue desfibrinado de carneiro com colônias de *Enterococcus faecalis.* **B.** Figura 4.7A com aumento. Imagem gentilmente cedida por Thaís Duque Mageste, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Unicamp — Campinas — São Paulo.

É válido salientar que outros fatores, como reação de corpo estranho aos materiais obturadores do canal radicular ou à presença de tecidos necróticos no periápice, mesmo que em menores proporções se comparados à atuação dos microrganismos, também podem afetar adversamente o prognóstico do tratamento endodôntico.

Associação com sinais e sintomas

Certas espécies de bactérias anaeróbias estritas, principalmente bacilos produtores de pigmento negro (BPPN), como *Porphyromonas* spp. e *Prevotella* spp. (Figura 4.8), *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp., têm sido associadas a sinais e sintomas de origem endodôntica, como dor espontânea, dor à percussão, dor à palpação, edema e presença de exsudato, por autores como Griffee *et al.* (1980), Yoshida *et al.* (1987), Hashioka *et al.* (1992), Baumgartner *et al.* (1999), Jacinto *et al.* (2003) e Gomes *et al.* (2004).

É provável que a atividade proteolítica dos BPPN seja um fator de virulência de alta significância. Proteinases dessas bactérias têm efeito sobre proteínas do plasma envolvidas no processo de defesa do organismo. Os BPPN são comumente isolados em combinação com outras bactérias, o que sugere a existência de sinergismo bacteriano e induz ao aumento no potencial patogênico dessas espécies.



Figura 4.8 Placa com meio de cultura com sangue desfibrinado de carneiro mostrando cultura de BPPN — *Prevotella intermedia* e *nigrescens* — com crescimento em anaerobiose.

Pesquisas clínicas e laboratoriais têm abordado a importância do estudo das bactérias anaeróbias, principalmente as Gram-negativas, nas infecções radiculares, e do papel dos componentes celulares, como endotoxinas e outros componentes da parede celular, nos processos inflamatórios e na sintomatologia dolorosa.

Bactérias e seus produtos metabólicos são considerados agentes etiológicos primários da mortificação pulpar e da lesão periapical. Em virtude disso, a eliminação de microrganismos é um dos passos mais importantes da terapia endodôntica. É fundamental, portanto, que o profissional esteja atento ao conhecimento das entidades microbianas envolvidas nos processos patológicos em Endodontia, de modo que a maneira de intervir se torne a mais apropriada possível.

Referências bibliográficas

Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. Journal of Clinical Microbiology 2005;43:5721-32.

Baumgartner JC, Falkler Jr. WA. Bacteria in the apical 5 mm of infected root canals. Journal of Endodontics 1991;17:380-3.

Baumgartner JC, Watkins BJ, Bae K, Xia T. Association of black-pigmented bacteria with endodontic Infections. Journal of Endodontics 1999;25:413-5.

Chen V, Chen Y, Li H, Kent K, Baumgartner JC, Machida CA. Herpesviruses in abscesses and cellulitis of endodontic origin. Journal of Endodontics 2009;35:182-8.

Davis JM, Maki J, Bahcall, JK. An in vitro comparasion of the antimicrobial effects of various endodontic medicaments on Enterococcus faecalis. Journal of Endodontics 2007;33:567-9.

Dubrow H. Silver points and gutta-percha and the role of root canal fillings. Journal of the American Dental Association 1976;93:976-80.

Ferrari PH, Cai S, Bombana AC. Effect of endodontic procedures on enterococci, enteric bacteria and yeasts in primary endodontic infections. Internacional Endodontic Journal 2005;38:372-80.

Gomes BPFA, Pinheiro ET, Gade-Neto CR, Sousa EL, Ferraz CC, Zaia AA et al. Microbiological examination of infected dental root canals. Oral Microbiology Immunology 2004;19:71-6.

Griffee MB, Patterson SS, Miller CH, Kafrawy AH, Newton CW. The relationship of Bacteroides melaninogenicus to symptoms associated with pulpal necrosis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1980;50:457-61.

Hancock HH, Sigurdsson A, Trope M, Moiseiwitsch J. Bacteria isolated after unsuccessful endodontic treatment in a North American population. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 2001;91(5):579-86.

Hashioka K, Yamasaki M, Nakane A, Horiva N, Nakamura H. The relationship between clinical symptoms and anaerobic bacteria from infected root canals. Journal of Endodontics 1992;11:558-61.

Jacinto RC, Gomes BP, Ferraz CC, Zaia AA, Filho FJ. Microbiological analysis of infected root canals from symptomatic and asymptomatic teeth with periapical periodontitis and the antimicrobial susceptibility of some isolated anaerobic bacteria. Oral Microbiology Immunology 2003;18:285-92.

Kakehashi S, Stanley HR, Fittzgerald RJ. The effects of surgical exposure of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 1965;20:340-9.

Li H, Chen V, Chen Y, Baumgartner JC, Machida CA. Herpesviruses in endodontic pathoses: association of Epstein-Barr virus with irreversible pulpitis and apical periodontitis. Journal of Endodontics 2009;35:23-9.

Molander A, Reit C, Dahlén G, Kvist T. Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. International Endodontic Journal 1998;31:1-7.

Möller AJR. Microbiological examination of root canals and periapical tissues of human teeth. Thesis. Goteborg: Akademiforlaget, University of Goteborg, 1966.

Möller AJR, Fabricius L, Dahlén G, Ohman AE, Heyden G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. Scandinavian Journal of Dental Research 1981;89:475-84.

Peciuliene V, Reynaud AH, Balciuniene I, Haapasalo M. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. International Endodontic Journal 2001;34:429-34.

Pinheiro ET. Investigação de bactérias associadas ao insucesso do tratamento endodôntico. 2000. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Sabeti M, Simon JH, Slots J. Cytomegalo-virus and Epstein-Barr vírus are associated with symptomatic periapical pathosis. Oral Microbiology Immunology 2003;18:327-8.

Silva LAB, Perassi FT, Ito IY, Yamashita JC, Bonifácio KC, Filho MTA. A presença de fungos nas infecções endodônticas. UNIMEP – Universidade Metodista de Piracicaba 2000;12(1):62-6.

Stuart CH, Schwartz SA, Beeson TJ, Owatz CB. Enterococcus faecalis: Its role in root canal treatment failure and current concepts in retreatment. Journal of Endodontics 2006;32:93-8.

Sundqvist G. Bacteriological studies of necrotic dental pulps. PhD Thesis. Umea: University of Umea 1976;7:1-94.

Sundqvist G. Ecology of the root canal microflora. Journal of Endodontics 1992;18:427-30.

Sundqvist G, Figdor D. Life as endodontopathogen. Endodontic Topics 2003;6:3-28.

Sundqvist G, Fidgor D, Persson S, Sjögren U. Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the out-come of conservative retreatment. Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology 1998;85:86-93.

Szajkis S, Tagger M. Periapical healing in spite of incomplete root canal debridement and filling. Journal of Endodontics 1983;9:203-9.

Vianna ME, Conrads G, Gomes BP, Horz HP. T-RFLP-based mcrA gene analysis of methanogenic archaea in association with oral infections and evidence of a novel Methanobrevibacter phylotype. Oral Microbiology Immunology 2009;24:417-22.

Waltimo TMT, Sirén EK, Torkko HLK, Olsen I, Haapasalo MPP. Fungi in therapy-resistant apical periodontitis. Internacional Endodontic Journal 1997;30:96-101.

Yazdi KA, Sabeti M, Jabalameli F, Eman Eini M, Kolahdouzan SA, Slots J. Relationship between human cytomegalovirus transcription and symptomatic apical periodontitis in Iran. Oral Microbiology Immunology 2008;23:510-14.

Yoshida M, Fukushima H, Yamamoto K, Ogawa K, Toda T, Sagawa H. Correlation between clinical symptoms and microorganisms isolated from root canal of teeth with periapical pathosis. Journal of Endodontics 1987;13:24-8.

Bibliografìa

Aguiar AC. Identificação de microrganismos oportunistas em canais radiculares infectados. 2005. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS.

Baumgartner, JC. Resistência a antibióticos na cavidade oral. (Box 30-1). In: Lopes HP, Siqueira Jr. JF. Endodontia – Biologia e técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

Baumgartner JC, Watts CM, Xia T. Occurrence of Candida albicans in infections of endodontic origin. Journal of Endodontics 2000;26:695-8.

Bystrom A, Sundqvist G. Bacteriologic evaluation of the effect of 0.5 percent sodium hypochlorite in endodontic therapy. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontic 1983;55:307-12.

Dahlén G, Moller AJR. Microbiology of endodontic infections. In: Slots, J, Taubman, M. A. Contemporary Oral Microbiology and Immunology. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992.

Farber PA, Seltzer S. Endodontic microbiology. 1. Etiology. Journal of Endodontics 1988;14:363-71.

Figdor D, Sundqvist G. A big role for the very small — understanding the endodontic microbial flora. Australian Dental Journal Endodontic Supplement 2007;52:38-51.

Gabardo MCL, Dufloth F, Sartoretto J, Hirai V, De Oliveira DC, Rosa EAR. Microbiologia do insucesso do tratamento endodôntico. Revista Gestão & Saúde 2009;1(1):11-7.

Gomes BPFA, Lilley JD, Drucker DB. Associations of endodontic symptoms and signs with particular combinations of specific bacteria. International Endodontic Journal 1996;29:69-75.

Gomes C, Fidel S, Fidel R, De Moura Sarquis MI. Isolation and taxonomy of filamentous fungi in endodontic infections. Journal of Endodontics 2010;36:626-9.

Gomes CC. Primeiro relato de isolamento e identificação taxonômica de fungos filamentosos em infecções endodônticas. 2007. Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

Jacinto RC. Análise microbiológica e suscetibilidade antimicrobiana de alguns microrganismos isolados de canais radiculares infectados associados a lesões periapicais. 2002. Tese (Mestrado). Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Jacinto RC, Gomes BP, Shah HN, Ferraz CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ. Incidence and antimicrobial susceptibility of Porphyromonas gingivalis isolated from mixed endodontic infections. International Endodontic Journal 2006;39:62-70.

Leonardo M. R, Leal J. M. Endodontia: tratamento de canais radiculares. 3. ed. São Paulo: Médica Panamericana, 1998.

Loesche WJ, Gusberti F, Mettraux G, Higgins T, Syed S. Relationship between oxygen tension and subgingival bacterial flora in untreated human periodontal pockets. Infection and Immunity 1983;42:659-67.

Longman LP, Preston AJ, Martin MV, Wilson NHF. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. Journal of Dentistry 2000;28:539-48.

Lopes HP, Siqueira Jr. JF, Elias CN. Retratamento endodôntico. In: Lopes, H. P, Siqueira Jr., JF. Endodontia – Biologia e Técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.

Miller WD. An introduction to the study of the bacteriopathology of the dental pulp. Dental Cosmos 1894;36:505-28.

Mims C, Dimmock N, Nash A, Stephen J. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease. New York: Academic Press, 1995.

Miranda TT, Vianna CR, Rodrigues L, Monteiro AS, Rosa CA, Corrêa Jr. A. Diversity and frequency of yeasts from the dorsum of the tongue and necrotic root canals associated with primary apical periodontitis. International Endodontic Journal 2009;42:839-44.

Nair PNR. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. International Endodontic Journal 2006;39:249-81.

Nair PNR, Sjögren U, Fidgor D, Sundqvist G. Persistent periapical radiolucencies of root-filed human teeth, failed endodontic treatment, and periapical scars. Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology 1999;87:617-27.

Nair R. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. Journal of Endodontics 1987;1:29-39.

Neto MM. Avaliação in vitro da eficácia de técnicas endodônticas de preparo mecânico na redução de Enterococcus faecalis. 2007. Tese (Mestrado em Endodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade de Taubaté, São Paulo.

Nisengard RJ, Newman, MG. Microbiologia oral e imunologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

Siqueira Jr. JF. Lesões periapicais podem ser infectadas? Visão crítica do problema. RBO 1997;54:43-46. In: Pinheiro ET. Investigação de bactérias associadas ao insucesso do tratamento endodôntico. 2000. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Siqueira Jr. JF. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology 2002;94(3):281-93.

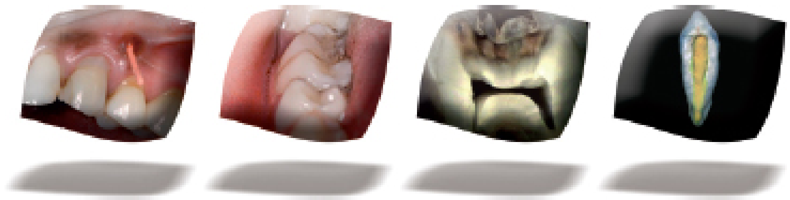
Siqueira Jr. JF, Rôças IN. Diversity of endodontic microbiota revisited. Journal of Dental Research 2009;88:969-81.

Siqueira Jr. JF, Rôças IN, Alves FRF. Resistência bacteriana a antibióticos: como o endodontista deve lidar com o problema. RBO 2004;61(2):120-3.

Tomazinho LF, Silva DCC, Fagundes FS, Tomazinho PH. Estudo in vitro da atividade antimicrobiana de soluções irrigadoras na eliminação de Enterococcus faecalis. Revista Sul-Brasileira de Odontologia 2007;4(1):12-6.

Uzeda M. Microbiologia oral, etiologia da cárie, doença periodontal e infecções endodônticas. Rio de Janeiro: Médica e Científica Ltda, 2002.

Vianna ME. Microbiologia e tratamento das infecções endodônticas. 2006. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, São Paulo.



5
Resistência Bacteriana a Antibióticos

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino, Gabriela Bülow Martins e Fábio Renato Manzolli Leite

Os antibióticos promoveram um dos maiores avanços da humanidade, possibilitando o controle de doenças infecciosas que, até o início do século XX, representavam uma das principais causas de mortalidade. Contudo, já em 1945, Alexander Fleming alertou sobre o perigo da resistência bacteriana. Ele descreveu que os microrganismos tornavam-se resistentes à penicilina quando, em laboratório, eram expostos a concentrações de antimicrobianos que não fossem suficientes para matá-los, ressaltando que esse mesmo fenômeno poderia ocorrer no corpo humano.

Resistência microbiana refere-se a cepas de microrganismos capazes de multiplicar-se na presença de antimicrobianos em concentrações mais altas do que as que provêm de doses terapêuticas dadas aos humanos. Segundo Montgomery (1991), isso é possível em consequência de alterações estáveis na composição genética da célula bacteriana, e, sendo assim, as alterações podem ser transferidas de geração para geração.

Verifica-se atualmente a crescente incidência de resistência a múltiplos antibióticos por parte dos principais patógenos humanos, acelerada pelo uso indiscriminado de antibióticos. Frente a isso, na última década, a resistência microbiana emergiu como um dos principais problemas de saúde pública. Doenças que no passado eram tratadas com eficiência por meio da antibioticoterapia agora requerem o uso de outro agente antimicrobiano, em geral, mais caro e mais tóxico e que ainda assim pode ser ineficaz. McGowan (2001) ressalta ainda o impacto econômico para a classe médica, pacientes, serviços de saúde, indústria farmacêutica e para a população como mais uma razão de preocupação com relação à resistência microbiana.

Há dois tipos principais de resistência bacteriana: a natural e a adquirida. A resistência natural (ou intrínseca) é decorrente de características inerentes à célula bacteriana que já existem antes da exposição a um determinado antibiótico e é transmitida apenas verticalmente à prole; já a resistência adquirida é o resultado da seleção de microrganismos resistentes e seguiu-se à introdução dos antibióticos na prática clínica. Essa última resulta de uma alteração genética que se expressa bioquimicamente na resposta à ação dos antibióticos. A resistência adquirida é, portanto, mais relevante clinicamente, pois não está necessariamente presente no início da antibioticoterapia.

Um dos princípios da resistência bacteriana é a pressão seletiva, ou seja, a mudança das condições do ambiente força as bactérias a se modificarem, sendo que as mais adaptadas sobrevivem e geram descendentes mais adaptados. Os antibióticos não são agentes mutagênicos, ou seja, não fazem surgir qualquer nova característica na bactéria, entretanto exercem pressão seletiva. Groppo *et al.* (2006) afirmam que com o uso frequente desses medicamentos cepas mais resistentes sobrevivem, multiplicam-se e, então, tornam-se maioria.

Segundo Campos (2002), os mecanismos pelos quais a resistência adquirida pode manifestar-se são os seguintes:

1. Seleção natural de cepas mostrando resistência por mutação ao acaso (resistência cromossômica)
2. Transporte de material genético a partir de uma cepa resistente a outro microrganismo que, então, se torna resistente devido à transdução, transformação, conjugação ou transposição (resistência extracromossômica).

Para a maioria dos microrganismos, a mutação espontânea ou ao acaso ocorre na mesma frequência de uma mutação genética (105 a 109 divisões celulares). Sendo assim, devido à alta velocidade do crescimento bacteriano, a probabilidade de uma mutação que produza alteração na sensibilidade aos fármacos pode ser bastante alta em algumas espécies bacterianas, conforme afirma Montgomery (1991). Yim (2006) afirma que, embora seja um evento que ocorra com baixa frequência, não é necessário muito tempo para que a resistência seja desenvolvida em uma população bacteriana devido à taxa de crescimento rápido das bactérias. Normalmente, alguns mutantes não são suficientes para produzir resistência, pois são suprimidos pelo grande número de células bacterianas “normais”. Entretanto, quando um antibiótico é administrado, as bactérias mutantes resistentes a esse antibiótico têm enorme vantagem seletiva e podem, então, multiplicar-se e tornar-se as cepas predominantes da infecção, conforme reporta Montgomery (1991). Esse autor afirma ainda que a resistência a múltiplos antibióticos pode ocorrer pela passagem de material genético, que fornece o código para resistência a um ou mais fármacos antimicrobianos, de uma célula bacteriana para outra. Campos (2002) e Marsh e Martin (2005) concordam que esse processo pode ocorrer pela aquisição de plasmídios de resistência (plasmídios R). Plasmídios são elementos genéticos extracromossômicos constituídos de uma fita dupla de DNA circular que se movimentam livremente pelo citoplasma, carregando genes que codificam resistência para um agente antimicrobiano ou uma multiplicidade deles.

Há quatro mecanismos (Figura 5.1) pelos quais as bactérias podem transferir seus genes de resistência aos antibióticos para outras bactérias, transferindo assim a propriedade de defesa contra determinados fármacos:

1. Conjugação: envolve contato entre a célula doadora e a célula receptora, durante o qual o DNA plasmidial é transferido de uma bactéria para outra por uma ponte de conjugação. A célula bacteriana doadora, que contém o plasmídio, produz fímbrias em sua superfície, faz uma cópia do seu plasmídio e o passa, por meio das fímbrias, à célula receptora. Este processo pode ocorrer várias vezes, de modo que toda uma população de células pode se tornar resistente. Além disso, a informação transferida pode conter genes de resistência a vários antibióticos. Esse é considerado o mais frequente processo de resistência bacteriana em hospitais
2. Transformação: é a captação de fragmentos de DNA liberados de células rompidas e incorporação dos mesmos ao genoma da célula receptora. É preciso que as bactérias pertençam à mesma cepa ou a uma estreitamente relacionada. Contudo, esse mecanismo tem pouca importância clínica, pois só ocorre em condições extremamente favoráveis
3. Transdução: nesse processo a transferência de genes é realizada por meio de um bacteriófago. A transferência de material genético entre células se dá pela infecção da célula bacteriana por bacteriófagos que podem carrear fragmentos de DNA de outras bactérias incorporados ao seu revestimento proteico. Ocorre somente entre bactérias da mesma espécie e exerce papel importante na transferência de resistência entre estafilococos e estreptococos
4. Transposição: ocorre a transferência de resistência por meio de transposons, que são sequências de DNA capazes de se autotransferirem de uma molécula de DNA (doadora) para outra (receptora). Eles podem se ligar aos plasmídeos ou cromossomos e se mover de célula a célula. Os transposons podem ser portadores de um ou mais genes de resistência e a maioria deles é encontrada em bactérias Gram-negativas.

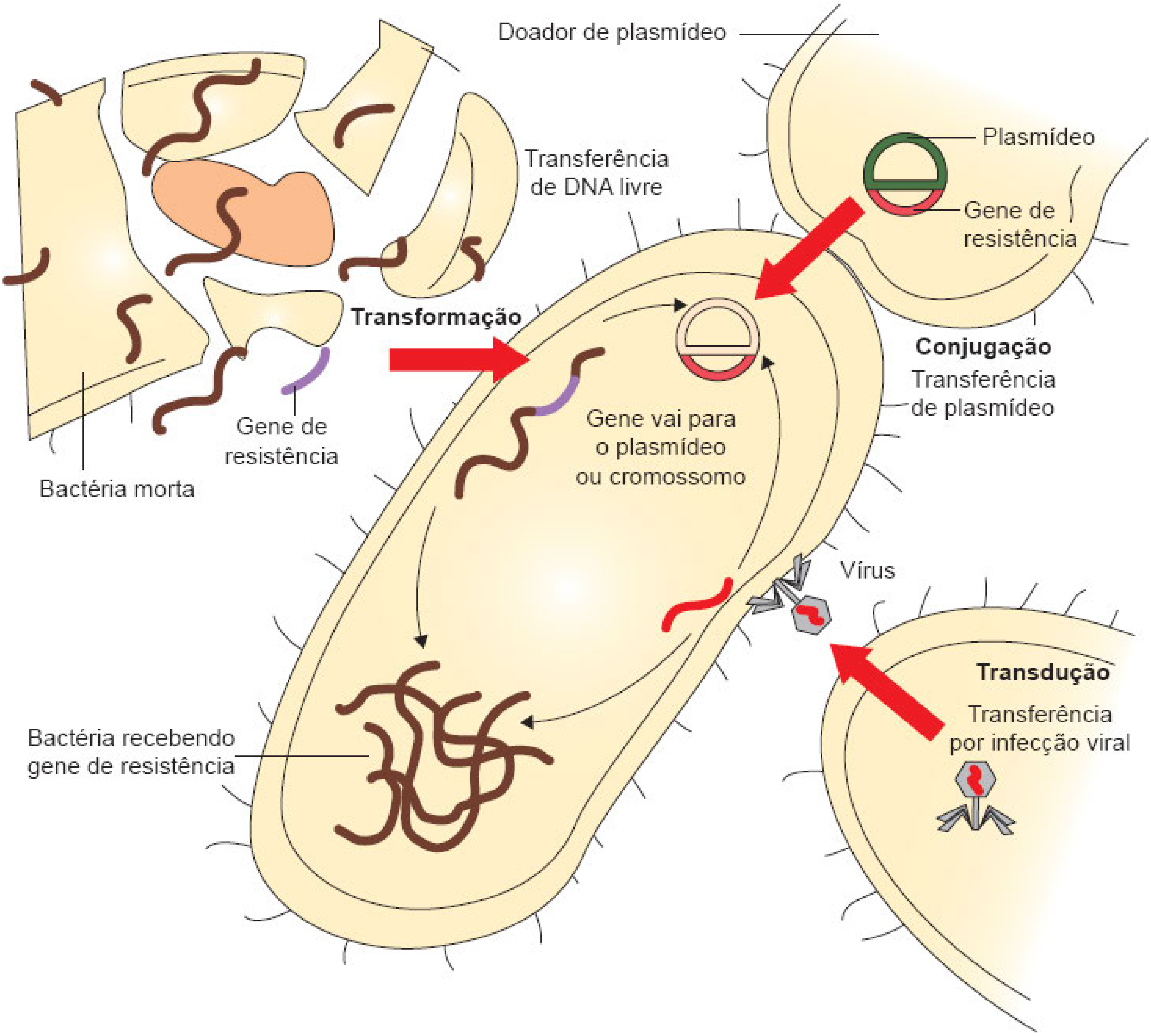


Figura 5.1 Mecanismos pelos quais as bactérias podem transferir seus genes de resistência aos antibióticos para outras bactérias.

Segundo Groppo *et al.* (2006), não há necessidade que o microrganismo seja patogênico para que carregue genes de resistência, pelo contrário. Bactérias de microbiota normal são as que carregam maior quantidade de genes de resistência contra um ou mais fármacos.

Após a interpretação do material genético próprio ou incorporado de outra célula bacteriana, as bactérias manifestam a resistência aos antibióticos por meio de diversos mecanismos. Frequentemente esses mecanismos resultam da síntese de enzimas bacterianas que inativam o antibiótico. Os exemplos mais bem compreendidos desse processo são as enzimas penicilinases (ou betalactamases), que causam hidrólise e clivam a molécula de penicilina (Figura 5.2). Há também enzimas específicas que inibem cloranfenicol, aminoglicosídios, tetraciclinas, macrolídeos e cefalosporinas. Um sério problema envolvendo a atuação dessas enzimas é a crescente resistência bacteriana aos inibidores da betalactamase (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam).

Outro mecanismo bacteriano (Figura 5.3) que contorna a ação bactericida ou bacteriostática dos antibióticos envolve alterações bioquímicas na permeabilidade da célula bacteriana, interferindo no sistema de transporte do agente bacteriano através da parede bacteriana. Esse mecanismo geralmente confere baixo nível de resistência, mas quando combinado com outros mecanismos mais eficientes pode aumentar significativamente as defesas do microrganismo.

As bactérias também podem alterar o sítio de ligação do antibiótico no interior da célula, desenvolver vias metabólicas alternativas não afetadas por antibióticos, diminuir as exigências metabólicas para o produto da via inibida pelo antibiótico, aumentar a síntese da enzima-alvo do antibiótico ou produzir um metabólito antagonista ao

antibiótico. Ainda podem existir mais de um desses mecanismos de resistência em uma mesma bactéria.

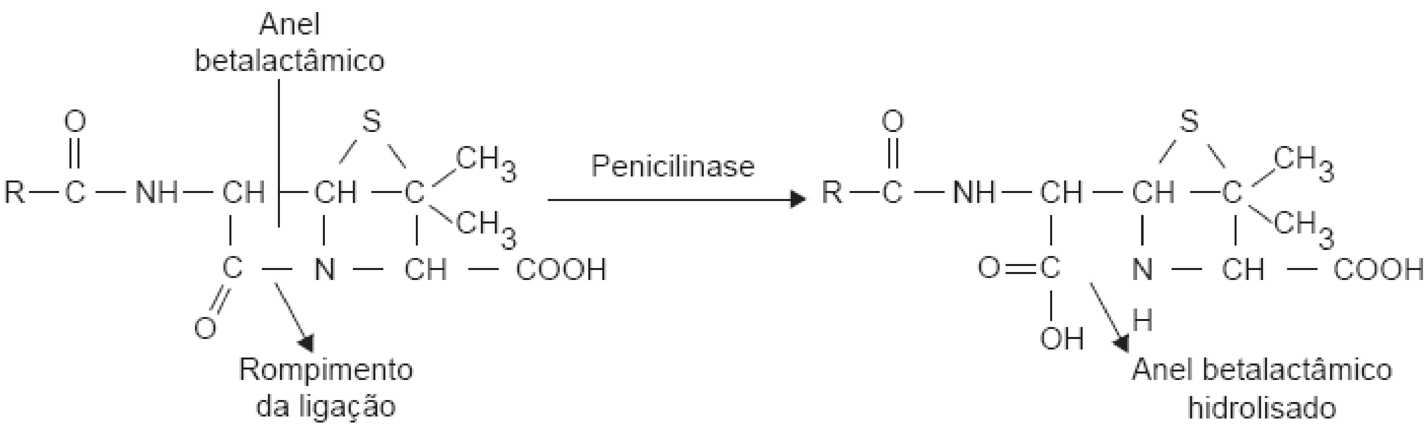


Figura 5.2 Enzima betalactamase hidrolisando o anel betalactâmico. "R" é uma abreviação para os grupos químicos laterais que diferenciam componentes similares ou idênticos.

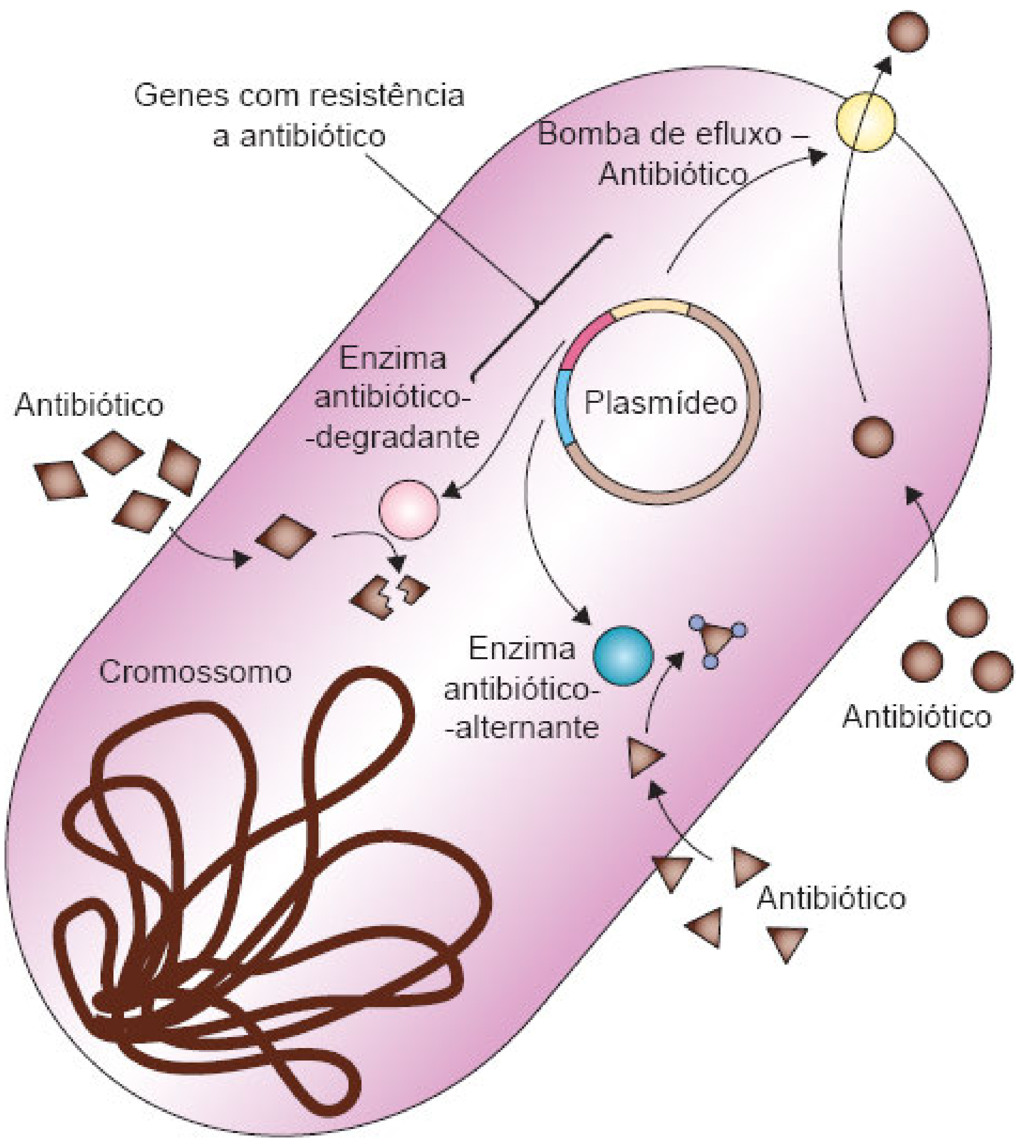


Figura 5.3 Mecanismos bacterianos que contornam a ação bactericida ou bacteriostática dos antibióticos.

Determinantes da resistência bacteriana

Na literatura atual são citadas diversas ações humanas que têm favorecido a pressão seletiva sobre as bactérias e, como resultado, a seleção e predominância de espécies cada vez mais resistentes aos antibióticos. São elas: uso indiscriminado e errôneo de antibióticos pelos profissionais da área da saúde; terapias utilizando baixas doses de antibiótico e reduzido período de tempo; uso de antibióticos em pacientes com resfriados e gripes; uso de

antibióticos em pacientes imunodeprimidos para prevenir infecções; dificuldade dos pacientes em seguir o tratamento prescrito; tratamentos longos utilizando doses baixas da medicação; uso exagerado de antibióticos em hospitais; preservação de alimentos; e uso na nutrição animal e na agricultura. Prescrições equivocadas de antibióticos para tratar infecções virais são também oportunidades para que bactérias inofensivas adquiram resistência, a qual posteriormente poderão transferir a uma bactéria patogênica.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2002, citou alguns fatores relacionados aos pacientes como importantes determinantes do uso inapropriado de antibióticos. Muitos profissionais cedem à expectativa do paciente em ser medicado e receber uma prescrição, mesmo na inexistência de indicações apropriadas, bem como muitos pacientes acreditam que os medicamentos mais novos e mais caros são mais efetivos, sendo que o uso abusivo favorece a seleção de microrganismos resistentes a esses novos agentes. Além disso, a automedicação frequentemente expõe o paciente a doses inadequadas do medicamento por período de tempo insuficiente, sendo que a cooperação do paciente em seguir as recomendações de uso do medicamento também se torna um importante fator envolvido no uso incorreto dos antimicrobianos.

Pallasch (2000) cita diversas razões para o uso inapropriado dos antibióticos: insuficiente formação profissional acerca das doenças infecciosas e da terapêutica medicamentosa adequada; uso empírico; falta de testes de cultura e sensibilidade, quando necessários; diagnóstico inadequado; escolha inadequada do medicamento, dose e duração do tratamento; solicitação do paciente; e medo do litígio. Harbarth e Samore (2005) acrescentam que a maior incidência de pacientes imunocomprometidos, o aumento da expectativa de vida e a maior suscetibilidade dos idosos para contrair infecções podem, indiretamente, contribuir para o maior uso de fármacos antimicrobianos e a disseminação da resistência. Tortora *et al.* (2005) descrevem ainda que até mesmo o uso de antimicrobianos em sabonetes e outros produtos pode incentivar a sobrevivência e desenvolvimento de bactérias transportadoras de plasmídios de resistência. Além disso, os diversos mecanismos utilizados pelas bactérias para transferir seus genes de resistência aos antibióticos para outras bactérias contribuem para o aumento da prevalência de amostras resistentes, afirma Campos (2002).

A utilização incorreta dos antibióticos na Odontologia envolve principalmente o uso em situações inadequadas ou por período de tempo prolongado. Alguns exemplos de uso inapropriado são: prescrição de antibióticos após procedimento odontológico em paciente saudável com o objetivo de "prevenir" uma infecção, o que viola todos os princípios da profilaxia antibiótica e não demonstra ser clinicamente eficiente; utilização de antibióticos em vez de analgésicos, particularmente em procedimentos endodônticos; profilaxia antibiótica em paciente sem risco para bacteriemia; uso de antibióticos em substituição ao tratamento mecânico em casos de periodontite crônica ou na tentativa de substituir a incisão e drenagem de abscessos; uso por período prolongado e em doses muito baixas; e prescrição a fim de "prevenir" possíveis alegações de negligência.

Resistência e suscetibilidade aos antibióticos utilizados na odontologia

O problema global da resistência bacteriana alcançou também a comunidade odontológica, o que inclui a prática odontológica, a família e os pacientes do cirurgião-dentista. Há relatos de aumento da resistência de *Streptococcus* do grupo *viridans* contra antibióticos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), clindamicina, macrolídeos e tetraciclinas; produção de betalactamase por patógenos periodontais e envolvidos em celulite, como *Prevotella intermedia* e *Porphyromonas gingivalis;* e também relatos esporádicos de resistência em fusobactérias e *Veillonella.* A produção de betalactamase é comum em espécies de bactérias orais, como *Prevotella, Porphyromonas* e *Fusobacterium,* afirma Pallasch (2000). O autor faz ainda referência ao caso de uma septicemia fatal causada por *Fusobacterium nucleatum*.

Streptococcus do grupo *viridans* são causadores de endocardite bacteriana e septicemia em pacientes imunocomprometidos, e o aumento da resistência a antibióticos comumente utilizados tem complicado o tratamento desses pacientes. *Streptococcus viridans* e estreptococos β-hemolíticos são altamente prevalentes na microbiota normal da cavidade oral, gastrintestinal e trato genital feminino, reporta Gershon *et al.* (2002).

King *et al.* (2002) afirmam que em pacientes tratados com uma variedade de antibióticos, incluindo penicilina, eritromicina e macrolídeos, rapidamente a resistência bacteriana emerge entre estreptococos orais. Pesquisa realizada por Gordon *et al.* (2002) avaliou a sensibilidade antimicrobiana dos *Streptococcus viridans* na Ásia, Europa, América Latina e América do Norte. Eles obtiveram 31,4% de resistência à penicilina e 35,5% à eritromicina. Ainda no ano de 2002, Gershon *et al.* observaram que amostras de *Streptococcus viridans* coletadas

no Canadá apresentaram 36% de resistência à penicilina, 42% à eritromicina, 10% para clindamicina e 8% para ciprofloxacina. De acordo com Pallasch (2003), estreptococos orais resistentes à penicilina têm maior probabilidade de abrigar genes para resistência a outros antibióticos, como cefalosporinas, macrolídeos, clindamicina e tetraciclina.

Nyfors *et al.* (1999) afirmam que estudos demonstram produção de betalactamase por bactérias do gênero *Prevotella* e *Porphyromonas* isoladas de infecções orofaciais agudas ou lesões periodontais, sendo que, até o presente, esses microrganismos apresentam suscetibilidade para inibidores da betalactamase, metronidazol e azitromicina. Também relatam que as bactérias pertencentes aos gêneros *Veillonella, Fusobacterium, Capnocytophaga, Pseudomonas aeruginosa* e das espécies *Bacteroides fragilis* orais são produtoras da enzima betalactamase. Sousa (2003) observou que nenhuma das bactérias isoladas de canais radiculares infectados associados com abscesso periapical produziu betalactamase e que as bactérias isoladas com maior frequência pertenciam aos gêneros *Peptostreptococcus* e *Fusobacterium.*

Handal e Olsen (2000) observaram que bactérias produtoras de betalactamase são comuns na cavidade oral e que em geral mais cepas produtoras de betalactamase podem ser isoladas de pacientes que receberam tratamento recente com antibióticos betalactâmicos. A fração de bactérias resistentes aumenta cada vez que o antibiótico é administrado, e, após algumas semanas do término do tratamento, a microbiota normal se restabelece. Isso se deve a uma redução do número de cepas resistentes, visto que elas precisam utilizar energia que seria usada na reprodução para manter suas características de resistência. O crescimento de bactérias produtoras de betalactamase é favorecido se a terapia antibiótica for prolongada, com o risco de destruir a microbiota normal. Os autores recomendam o uso de betalactâmicos associados a um inibidor de betalactamase como antibiótico de primeira escolha, por terem boa eficácia contra *Prevotella, Porphyromonas* e *Fusobacterium* e menor ocorrência de efeitos colaterais em comparação com outros antibióticos.

Lewis *et al.* (1995) observaram que 23% das bactérias obtidas por aspiração de lesões orais supurativas eram resistentes à penicilina, 11% à ampicilina e 5% à amoxicilina + ácido clavulânico. Afirmaram que as bactérias resistentes à penicilina estão frequentemente presentes na microbiota de infecções dentárias agudas, e concluíram que antibioticoterapia prévia, nos últimos seis meses de tratamento, não influenciou o isolamento de bactérias resistentes à penicilina.

O período de duração do tratamento e a produção de betalactamase apresentam relação diretamente proporcional. Quando a duração do tratamento é de 1 ou 2 dias, surgem poucas bactérias produtoras de betalactamase. Entretanto, quando os pacientes utilizam os antibióticos por três ou mais dias, 50% dos casos ou mais adquirem bactérias produtoras da referida enzima, segundo Kuriyama *et al.* (2000). Sugere-se, portanto, a prescrição de amoxicilina + ácido clavulânico ou antibiótico não betalactâmico, como clindamicina ou macrolídeos, para tratar infecções em pacientes que fizeram uso recente de antibióticos betalactâmicos por três ou mais dias.

Embora trabalhos sugiram relação entre antibioticoterapia prévia e produção de betalactamase, Kuriyama *et al.* (2006) observaram, nos últimos anos, um aumento no número de bactérias produtoras de betalactamase em pacientes que não receberam tratamento prévio com betalactâmicos, o que pode ser explicado pela disseminação das bactérias produtoras da enzima entre a comunidade analisada.

Dahlén *et al.* (2000) descreveram amostras de *Enterococcus,* obtidas de canais radiculares com infecção endodôntica secundária, resistentes à penicilina, ampicilina, clindamicina, metronidazol e tetraciclina. Baumgartner e Xia (2003) demonstraram que a amoxicilina foi eficaz contra 83% das bactérias isoladas de abscessos de origem endodôntica. A associação de amoxicilina e ácido clavulânico foi eficaz contra 99% das cepas. A clindamicina, utilizada em casos de pacientes alérgicos às penicilinas ou em casos refratários à terapia com amoxicilina, mostrou eficácia contra cerca de 95% das cepas isoladas.

Estudo realizado por Kuriyama *et al.* (2000) demonstrou que a eritromicina foi ineficaz contra estreptococos do grupo *viridans* e a maioria das espécies do gênero *Fusobacterium.* A clindamicina exerceu grande atividade antimicrobiana sobre anaeróbios, e minociclina e penicilina G foram eficazes contra quase todos os patógenos testados.

Jacinto (2002) observou que todas as cepas bacterianas presentes em canais radiculares associados a lesões periapicais eram sensíveis à amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico e cefalosporina. Do mesmo modo, em pesquisa realizada por Pinheiro *et al.* (2004), todas as amostras de *Enterococcus faecalis* coletadas de canais radiculares foram suscetíveis, *in vitro,* à amoxicilina, à amoxicilina + ácido clavulânico, à vancomina e ao moxifloxacino. Entretanto, segundo Kuriyama *et al.* (2002), a resistência aos macrolídeos tem alta prevalência em estreptococos do grupo *viridans,* estreptococos anaeróbios e espécies de *Prevotella,* e está correlacionada à

resistência à penicilina.

Kuriyama *et al.* (2006) afirmaram que a maioria das bactérias envolvidas em infecções dentoalveolares são normalmente suscetíveis a antibióticos betalactâmicos. Contudo, algumas cepas de bacilos anaeróbios Gram-negativos podem exibir resistência resultante da produção da enzima betalactamase, sendo que a presença de bactérias produtoras de tal enzima é clinicamente importante devido à proteção que ela oferece não somente ao organismo produtor, mas também a qualquer outra bactéria que possa estar presente.

Jacinto *et al.* (2006) observaram que bactérias da espécie *Porphyromonas gingivalis,* presentes em 20 canais radiculares de um total de 70 analisados, foram sensíveis à amoxilicina, à amoxicilina + ácido clavulânico, à cefalosporina, à clindamicina, à benzilpenicilina, ao metronidazol e à tetraciclina.

Em pesquisa realizada por Kuriyama *et al.* (2007), todas as cepas de *Fusobacterium* estudadas apresentaram suscetibilidade à amoxicilina e nenhuma produziu betalactamase. Foi também observada suscetibilidade à amoxicilina + ácido clavulânico, a cefalosporinas, à minociclina, à clindamicina e ao metronidazol. Eritromicina e azitromicina demonstraram atividade reduzida. Apenas 2,1% das cepas de *Porphyromonas* demonstraram resistência à amoxicilina. Em contraste com as baixas taxas de resistência encontradas com as demais cepas, 33,7% das cepas de *Prevotella* foram resistentes à amoxicilina, sendo que todas produziram betalactamase. Apenas 16 (4,8%) das cepas sensíveis ao antibiótico produziram betalactamase, confirmando que a produção dessa enzima é o principal mecanismo de resistência à amoxicilina entre essas bactérias. As espécies de *Prevotella* demonstraram o mesmo padrão de sensibilidade para cefalosporinas, sugerindo possível ligação com a produção de betalactamases. Tais bactérias foram sensíveis, em sua maioria, à amoxicilina + clavulanato de potássio, à clindamicina e ao metronidazol. Conforme afirmam os autores, antibióticos do grupo das tetraciclinas e eritromicina não devem ser empregados em casos de resistência à amoxicilina, pois nesses casos apresentam-se também ineficazes.

Kuriyama *et al.* concluíram, em 2007, que a amoxicilina ainda exibe alto padrão de atividade contra a maioria dos anaeróbios orais, enquanto a reduzida suscetibilidade das cepas de *Prevotella* pode ser uma preocupação com relação às penicilinas. O uso de amoxicilina + clavulanato de potássio, clindamicina e metronidazol podem ser alternativas úteis no tratamento das infecções dentoalveolares.

Em 2008, Jacinto *et al.* analisaram a microbiota de canais radiculares com infecção endodôntica primária e observaram que apenas 70% das cepas de *Fusobacterium nucleatum* e 73,3% das de *Fusobacterium necrophorum* foram sensíveis à eritromicina. Os percentuais de suscetibilidade à penicilina G para *F. nucleatum* e *F. necrophorum* foram de 96% e 86%, respectivamente. A sensibilidade à amoxicilina, à amoxicilina + ácido clavulânico e ao cefaclor foi de 100% para essas bactérias.

Segundo Baumgartner e Xia (2003), estudos demonstraram que a prevalência de resistência à penicilina em bactérias comumente encontradas em infecções endodônticas estava entre 5% e 20%, aproximadamente. Em 2009, Robertson e Smith referem-se a taxas de resistência à amoxicilina que variam entre 9% e 54% das amostras de abscessos dentários. Assim, de acordo com os autores, entre os microrganismos presentes em abscessos agudos, provavelmente os menos sensíveis aos antibióticos são as espécies de *Prevotella* produtoras de pigmento negro, como *Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Prevotella denticola* e *Prevotella loescheii,* seguidas pelas espécies de *Prevotella* não produtoras de pigmento, como *Prevotella oralis, Prevotella buccae, Prevotella disiens* e *Prevotella bivia.* A produção de betalactamase por outros anaeróbios presentes em infecções dentárias agudas, tais como espécies de *Porphyromonas* e *Fusobacterium,* parece pouco frequente.

Como minimizar o problema da resistência bacteriana

Segundo Pallasch (2000), a frequência de uso dos antibióticos em determinada população, seja em um hospital ou uma comunidade, é o fator mais importante na seleção de microrganismos para resistência, de modo que ela é dependente do padrão de uso e da localidade geográfica. Assim sendo, é verdade que todas as tentativas para reduzir a resistência microbiana devem começar localmente.

Certos critérios devem ser adotados pelos profissionais da saúde para reduzir o surgimento de linhagens de bactérias resistentes, tais como:

- Fazer uso de antibióticos somente quando houver necessidade bem estabelecida
- Selecionar o antibiótico preferencialmente com base nos testes de sensibilidade bacteriana
- Utilizar doses corretas do antibiótico por um período adequado para minimizar as chances de sobrevivência de mutantes resistentes.

Outra medida extremamente importante para diminuir o problema da resistência é a dispensação de antibióticos somente com prescrição médica ou odontológica, para inviabilizar a automedicação. Harbarth e Samore (2005) descreveram que a automedicação em países de baixa renda é um importante fator relacionado ao uso excessivo de antimicrobianos.

No Brasil, a partir de novembro de 2010, como maneira de combater o uso indiscriminado e, por consequência, a resistência das bactérias às medicações, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determinou que medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianas somente poderão ser vendidos com retenção de receita.

Tortora *et al.* (2000, 2005) sugerem, como modo de reduzir o número de bactérias resistentes, a utilização de dois ou mais fármacos simultaneamente, pois se a linhagem bacteriana for resistente a um deles, o outro medicamento pode ser efetivo. Montgomery (1991) cita como exemplo infecções por *Mycobacterium tuberculosis* em que o tratamento com múltiplos fármacos é necessário para minimizar o surgimento de cepas resistentes. Corrêa e Silva (2008) especificaram outras situações em que também pode ser utilizada a associação de antibióticos (terapia combinada). São elas: na produção de sinergismo antibacteriano contra determinados microrganismos, especialmente em sítios extraurinários; no alargamento do espectro terapêutico; e na possibilidade de microbiota mista ou multirresistente, até que os resultados de cultura estejam disponíveis. Entretanto, os autores ressaltam que não existem dados suficientes para recomendar o uso rotineiro da associação de antimicrobianos como maneira de prevenir a resistência bacteriana.

A associação de antibióticos, buscando alcançar amplo espectro de ação, promove alterações na microbiota normal do hospedeiro, aumentando a possibilidade de que ocorra uma superinfecção por microrganismos resistentes. A superinfecção pode ser definida por evidências clínico-microbiológicas de uma nova infecção, sobreposta a uma infecção preexistente durante sua terapêutica antimicrobiana, podendo ocorrer devido à remoção da influência inibidora da microbiota que normalmente habita a orofaringe e outros orifícios corporais. Da mesma maneira, se determinados organismos na microbiota normal não são destruídos pelo antibiótico, mas seus competidores o são, os sobreviventes, *Candida albicans,* por exemplo, podem aumentar sua população e tornarem-se patógenos oportunistas, quadro também denominado de superinfecção.

Wannmacher (2004) definiu a resistência microbiana como uma guerra presente e futura que será perdida, a menos que haja uma conscientização global sobre a gravidade do problema e adoção de estratégias para contê-lo. Logo, além dos esforços necessários no sentido de desenvolver novos antibióticos, é preciso que sejam intensificadas as campanhas educacionais.

Weber e Courvalin (2005) salientam que a pesquisa e a disseminação da informação têm papéis relevantes nesse contexto, apesar das limitações existentes nas mudanças de atitudes e comportamentos de uma sociedade. A implantação de campanhas nacionais para educar os profissionais de saúde e a população em geral sobre o uso indevido dos antibióticos e a ameaça da resistência podem resultar no retardo da disseminação da resistência bacteriana. Corrêa e Silva (2008) também sugerem a adoção de estratégias para a racionalização do uso dos antimicrobianos em instituições de saúde, sendo que elas deveriam abranger a educação continuada dos profissionais e a monitorização do consumo global dos antimicrobianos.

Segundo Pallasch (2000), as tentativas para restringir o uso de antibióticos em locais específicos, tais como unidades de terapia intensiva e até mesmo em países inteiros, são válidas, pois se mostram promissoras no controle de microrganismos resistentes, como verificado em certos países, como Finlândia, Islândia e Hungria.

Weber e Courvalin (2005) afirmaram que a redução do uso indiscriminado de antibióticos é útil como modo de amenizar a situação da resistência bacteriana, entretanto salientam que mesmo que os antibióticos sejam prescritos adequadamente, a resistência continuará evoluindo. Da mesma maneira, de acordo com Yim (2006), o desenvolvimento da resistência é inevitável após a introdução de um novo antibiótico, embora possa ser abrandado com mais pesquisas, educação da população e regulamentações por parte do governo. Além disso, segundo a OMS (2002), mesmo que a indústria farmacêutica intensifique os esforços no desenvolvimento de novos medicamentos para substituição imediata, as tendências atuais sugerem que algumas doenças não terão terapias eficazes dentro dos próximos dez anos.

Diante da preocupante situação atual de resistência bacteriana aos antibióticos, conclui-se que é de extrema importância a colaboração do cirurgião-dentista na sua prática clínica. É sua responsabilidade colaborar para que os antibióticos sejam, ainda por longo período, eficazes no tratamento de processos infecciosos, de modo que esse profissional da saúde não seja mais um agente propagador da resistência bacteriana, e sim um disseminador de informações e atitudes contra o uso abusivo de antibióticos.

Referências bibliográficas

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c13443804478bef68e-efcf7d15359461/resolucao+antibioticos.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 06/01/2011.

Baumgartner JC, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. Journal of endodontics 2003;29(1):44-7.

Campos LC. Resistência aos antibióticos. In: Silva P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Corrêa L, Silva EU. Uso racional de antimicrobianos e a resistência microbiana. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 02/11/09.

Dahlén G, Samuelsson W, Molander A, Reit C. Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from the root canal. Oral Microbiol Immunol 2000;15:309-12.

Gershon AS, Azavedo JCS, Mcgeer A et al. Activities of new fluoroquinolones, ketolides, and other antimicrobials against blood culture isolates of viridans group Streptococci from across Canada, 2000. Antimicrobial agents and chemotherapy 2002;46(5):1553-6.

Gordon KA, Beach ML, Biedenbach DJ et al. Antimicrobial susceptibility patterns of beta-hemolytic and viridans group streptococci: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2002;43:157-62.

Groppo FC, Del Fiol FS, Andrade ED. Profilaxia e tratamento das infecções bacterianas. In: Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em Odontologia. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006.

Handal T, Olsen I. Antimicrobial resistance with focus on oral b-lactamases. European Journal of Oral Sciences 2000;108:163-74.

Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. Emerging Infectious Diseases 2005;11(6):794-801.

Jacinto RC. Análise microbiológica e suscetibilidade antimicrobiana de alguns microrganismos isolados de canais radiculares infectados associados a lesões periapicais. 2002. Tese (Mestrado). Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Jacinto RC, Gomes BPFA, Shah HN, Ferraz CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ. Incidence and antimicrobial susceptibility of porphyromonas gingivalis isolated from mixed endodontic infections. International Endodontic Journal 2006;39:62-70.

Jacinto RC, Montagner F, Signoretti FGC, Almeida GC, Gomes BPFA. Frequency, microbial interactions, and antimicrobial susceptibility of fusobacterium nucleatum and fusobacterium necrophorum isolated from primary endodontic infections. Journal of Endodontics 2008;34(12):1451-6.

King A, Bathgate T, Phillips I. Erythromycin susceptibility of viridans streptococci from the normal throat flora of patients treated with azithromycin or clarithromycin. Clinical Microbiology and Infection 2002;8(2):85-92.

Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Past administration of β-lactam antibiotics and increase in the emergence of *betalactamase–producing* bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;89(2):186-92.

Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. Oral Microbiol Immunol 2002;17:132-5.

Kuriyama T, Karasawa T, Williams DV, Nakagawa K, Yamamoto E. An increased prevalence of β-lactamase-positive isolates in Japanese patients with dentoalveolar infection. Journal of Antimicrobial Chemotherap 2006:708-9.

Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, Yamamoto E, Karasawa T. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. Oral Microbiology Immunology 2007;22:285-8.

Lewis MAO, Parkhurst CL, Douglas CWI, Martin MV, Absi EG, Bishop PA, Jones SA. Prevalence of penicillin resistant bacteria in acute suppurative oral infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1995;35:785-91.

Marsh P, Martin MV. Microbiologia oral. 4. ed. São Paulo: Santos, 2005.

Mcgowan Jr. JE. Economic impact of antimicrobial resistance. Emerging Infectious Diseases 2001;7(2):286-92.

Montgomery EH. Princípios e mecanismos da antibioticoterapia. In: Neidle EA, Yagiela JA. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

Nyfors S, Kononen E, Takala A, Jousimies-Somer H. *betalactamase* Production by oral anaerobic Gram-negative species in infants in relation to previous antimicrobial therapy. Antimicrobial agents and chemotherapy 1999;43(7):1591-4.

Pallasch TJ. Antibiotic resistance. The Dental Clinics of North America 2003;47:623-39.

Pinheiro ET, Gomes BPFA, Drucker DB, Zaia AA, Ferraz CCR, Souza-Filho FJ. Antimicrobial susceptibility of Enterococcus faecalis isolated from canals of root filled teeth with periapical lesions. International Endodontic Journal 2004;37:756-63.

Robertson D, Smith AJ. The microbiology of the acute dental abscess. Journal of Medical Microbiology 2009; 58:155-62.

Sousa ELR. Análise microbiológica de canais radiculares associados a abscessos periapicais e a suscetibilidade de bactérias anaeróbias prevalentes frente a diversos antibióticos. 2003. Tese (Doutorado). Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 6. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.

Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 8. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2005.

Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? Projeto de medicamentos e tecnologias da Organização Pan Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde – Brasil 2004;1(4).

Weber JT, Courvalin P. An Emptying quiver: antimicrobial drugs and resistance. Emerging Infectious Diseases 2005;11(6):791-3.

WHO – World Health Organization, Antimicrobial Resistance. 2002. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ en/>. Acesso em: 18/10/09.

Yim G. Attack of the superbugs: antibiotic resistance. The Science Creative Quarterly. 2006. Disponível em: <http://www.scq.ubc.ca/attack-of-the-superbugs-antibiotic-resistance/>. Acesso em: 26/06/2009.

Bibliografìa

Ciancio SG. Antimicrobianos e Antibióticos. In: Nisengard RJ, Newman MG. Microbiologia Oral e Imunologia. 2. ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

Fleming A. Penicillin. Nobel lecture. 1945. Disponível em: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.html>. Acesso em: 02/11/09.

Jorgensen MG, Slots J. Responsible use of antimicrobials in Periodontics. Journal of the California Dental Association 2000;28:185-93.

Lopes HP, Siqueira Jr. JF. Endodontia – Biologia e técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

Nuñez AR, Cabello RC, Ortega EV et al. Antibiotic use by members of the Spanish Endodontic Society. Journal of Endodontics 2009;35(9):1198-203.

Pallasch TJ. Global antibiotic resistance and its impact on the dental community. Journal of the California Dental Association 2000;28:215-33.

Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? Endodontic Topics 2003;4:32-45.

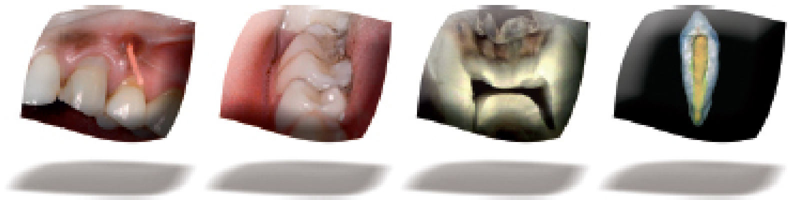
Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis. Endodontic Topics 2003;4:46-59.

Soares RG, Salles AA, Irala LED, Limongi O. Antibioticoterapia sistêmica em endodontia: quando empregar? Stomatos 2005;11(21):33-40.

Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Departamento de Diagnóstico Bucal. Disciplina de Microbiologia e Imunologia. Antibiótico. 2007. Disponível em:

<http://www.fop.unicamp.br/microbiologia>. Acesso em: 30/09/2009.

Yingling NM, Byrne BE, Hartwel GR. Antibiotic use by members of the American Association of Endodontists in the year 2000: report of a national survey. Journal of Endodontics 2002;28(5):396-404.



6
Uso de Antibióticos Sistêmicos

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino, Gabriela Bülow Martins e Rogério de Castilho Jacinto

A grande maioria das infecções endodônticas é tratada sem a necessidade de terapia antibiótica, uma vez que a ausência de circulação sanguínea na polpa necrosada e infectada impede o acesso de antibióticos administrados sistemicamente aos microrganismos que estão infectando o sistema de canais radiculares, evitando que a origem da infecção seja afetada pelo fármaco.

Alguns casos de infecções periapicais agudas apresentam sinais e sintomas de disseminação do processo infeccioso, tais como febre, mal-estar, edema, celulite ou trismo. Nesses casos, o uso de antibióticos via sistêmica, atuando como coadjuvante à terapia endodôntica, está indicado. Antibióticos podem também ser usados para a profilaxia de infecções em algumas situações como pacientes de risco à endocardite bacteriana, antes da cirurgia parendodôntica, após avulsão e reimplante dentário. Lopes e Siqueira (2004) ressalvam que em pacientes medicamente comprometidos os antibióticos podem ajudar a impedir a disseminação da infecção endodôntica e o desenvolvimento de infecções secundárias.

Inúmeras razões impedem o uso rotineiro dos antibióticos, como alergias, toxicidade medicamentosa, interações medicamentosas e o desenvolvimento de resistência microbiana. Antibioticoterapia sistêmica na Endodontia só deve ser usada em conjunto com o debridamento mecânico dos canais radiculares e com os processos de drenagem em situações clínicas agudas, quando o organismo necessita de auxílio para debelar a infecção instalada.

A escolha do antibiótico a ser prescrito deve ser baseada em dados laboratoriais, saúde do paciente, idade, história de alergia, absorção, capacidade de distribuição do fármaco e nível do plasma sanguíneo, sendo que os dados referentes à microbiota e à suscetibilidade antimicrobiana são informações cruciais para o clínico. Contudo, em razão da demora de dias para obtenção dos resultados de exames microbiológicos e de testes de suscetibilidade e diante da necessidade de se prescrever um antibiótico imediatamente, a escolha deve ser baseada também no conhecimento atualizado da microbiologia endodôntica. Com a constante mudança nos padrões de suscetibilidade da microbiota aos antibióticos, devido ao surgimento de microrganismos resistentes, é importante que se faça o monitoramento desse padrão por intermédio de testes de suscetibilidade antimicrobiana.

Estudos relatam a suscetibilidade de um grande número de espécies anaeróbias isoladas de infecções orais, entretanto há pouca evidência do comportamento das espécies ao longo do tempo em uma mesma população. Gomes *et al.* (2011) isolaram cepas clínicas de infecções endodônticas durante 9 anos, as quais foram submetidas ao mesmo protocolo de testes antimicrobianos, o que tornou possível comparações entre a sua suscetibilidade em diferentes períodos. Amoxicilina e amoxicilina + ácido clavulânico foram eficazes contra a maioria das espécies, com pequena diferença estatística quanto à suscetibilidade microbiana entre os períodos experimentais. No entanto, um aumento da resistência de bactérias anaeróbias à penicilina G e à clindamicina foi observado, além da resistência à eritromicina detectada em todas as espécies.

Gomes *et al.* (2011) declaram ainda que possíveis intervenções para limitação da propagação de cepas resistentes incluem a implantação de práticas agressivas de controle de infecção, controlando o uso de antibióticos e

usando a cultura microbiológica para monitoramento periódico. Além disso, o desenvolvimento de novos antibióticos poderá ser uma alternativa para auxiliar o tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes.

Sixel *et al.* (1995), por meio de seus estudos, reportam as dificuldades dos cirurgiões-dentistas no momento da escolha e emprego de fármacos. Segundo os autores, um fator relevante que pôde ser constatado foi a confusão em relação à nomenclatura dos fármacos, geralmente em razão da enorme quantidade de produtos com diferentes marcas disponíveis no mercado, bem como a insciência em relação aos fármacos antibióticos. Alguns entrevistados não lembraram de nenhum nome de antibiótico e outros os confundiram com anti-inflamatórios.

Yingling, Byrne e Hartwel (2002) declararam que muitos profissionais apresentam dúvidas frente à aplicabilidade antibiótica na clínica odontológica e receitam inadequadamente antibióticos para tratamentos de pulpites, necrose pulpar sem envolvimento sistêmico e inclusive após perfuração radicular e de furca.

Situações clínicas em que o cirurgião-dentista apresenta dúvidas quanto à possível administração ou escolha de um antibiótico ou mesmo quanto à alteração de um antibiótico já ministrado ao paciente são constantemente presenciadas na rotina de um consultório odontológico. Abaixo são apresentadas as situações endodônticas apropriadas ou não à administração de antibioticoterapia sistêmica.

Pulpite irreversível

Alguns sinais e sintomas são comumente presentes nos casos em que a polpa encontra-se irreversivelmente inflamada (pulpite irreversível): dor espontânea, intensa, de longa duração, muitas vezes difusa, algumas vezes aliviada pela aplicação do frio e exacerbada pela aplicação de calor; durante testes de sensibilidade, a dor se prolonga por períodos variáveis, de segundos até várias horas; a dor não é aliviada com o uso de analgésicos comuns; ao acessar a polpa observa-se que ela apresenta sangramento discreto ou ausente, de coloração vermelho-escura ou muito clara e consistência pastosa ou liquefeita. Na maioria das vezes, há exacerbação do processo doloroso quando, durante os testes de sensibilidade térmicos, são utilizados agentes de alta capacidade refrigerante. As Figuras 6.1A e 6.1B mostram um caso de pulpite irreversível causada por trauma.

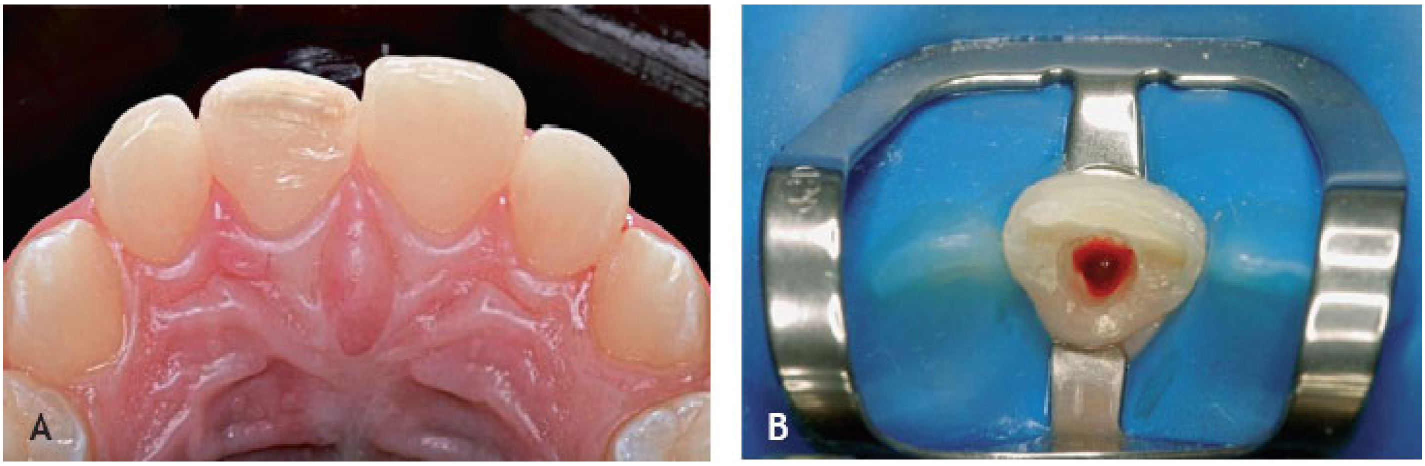


Figura 6.1 A. Incisivo central superior direito com fratura incisal após trauma, sem exposição pulpar. **B.** Abertura coronária do dente traumatizado e visualização do tecido pulpar inflamado (pulpite irreversível).

Dailey e Martin (2001) observaram que 3/4 dos pacientes atendidos na emergência de clínicas odontológicas do Reino Unido receberam antibióticos sistêmicos para o tratamento de pulpites. Os autores ressalvam que a pulpite tem natureza inflamatória e seu tratamento local propicia o alívio da dor e elimina a infecção superficial, ou seja, o uso de antibióticos como opção de tratamento, em detrimento de outras medicações, não é apropriado. Além do mais, sabe-se que no caso dos analgésicos estes têm pouco efeito quando aplicados de maneira isolada para aliviar a dor nas pulpites irreversíveis; sugere-se abertura coronária seguida da pulpectomia como conduta correta e eficaz para eliminação da dor diante desses quadros.

Bramante (1996), Cruz Filho e Pécora (2002), Lopes e Siqueira Jr. (1999a) e Wannmacher e Ferreira (1999) chamam a atenção para o fato de que, uma vez que a polpa tenha entrado em fase irreversível de inflamação, os medicamentos se tornam ineficazes e a administração de analgésicos e/ou antibióticos se torna inválida. Para os autores, o uso dos analgésicos é eficaz nos casos em que o paciente ainda se encontra na fase de transição entre pulpite reversível e irreversível.

A pulpotomia ou pulpectomia são as condutas recomendadas para alívio do quadro de pulpite; procedimentos como abertura coronária e colocação de medicação (geralmente formocresol ou tricresol formalina) por meio de bolinhas de algodão devem ser reservados às situações em que o profissional não dispõe de tempo para o procedimento, haja vista a possibilidade de contaminação do órgão pulpar e sua evolução para a mortificação, bem como o comprometimento dos tecidos periapicais. Havendo disponibilidade de tempo, o profissional deve lançar mão do preparo químico-mecânico completo dos canais radiculares e, na ausência de dor à percussão, da obturação do canal radicular na mesma sessão clínica.

Alguns autores recomendam o uso de medicação analgésica sistêmica nos casos em que não foi realizada a pulpectomia ou em situações em que, por falta de tempo devido a dificuldades advindas da anatomia complexa ou à dor perirradicular, foi feita apenas a pulpectomia do canal mais amplo ou somente uma pulpotomia. Assim, faz-se necessário enfatizar que não é necessária nenhuma medida antibiótica de ordem sistêmica.

Quando há sintomatologia à percussão e espessamento do ligamento periodontal apical, é sugerido o envolvimento inflamatório dos tecidos periapicais em fase incipiente, ou seja, tem-se uma pericementite apical aguda associada. Entretanto, em alguns casos de pulpite irreversível pode haver dor à percussão ocasionada pela vasodilatação na região periapical do dente envolvido. Logo, a medicação analgésica é justificada, porém a antibiótica não é apropriada.

Lopes e Siqueira Jr. (1999a) e Wannmacher e Ferreira (1999) recomendaram, além do uso de analgésico, o uso de anti-inflamatório em casos de limitações de tempo, inabilidade do operador, dor perirradicular ou problemas anatômicos quando não é realizado o tratamento endodôntico em uma sessão, sendo necessária consulta adicional. Segundo Lopes e Siqueira Jr. (2004), os medicamentos anti-inflamatórios citados a seguir, quando sob correta indicação e prescrição, são eficazes também em tratar a dor de origem endodôntica:

- Ibuprofeno – 400-800 mg, 3 a 4 vezes ao dia
- Cetoprofeno – 50-75 mg, 3 a 4 vezes ao dia
- Naproxeno – 250-500 mg, 2 vezes ao dia
- Diclofenaco – 50 mg, 3 vezes ao dia
- Piroxicam – 20 mg, 1 vez ao dia
- Meloxicam – 7,5 mg, 1 vez ao dia
- Celecoxibe – 100 mg, 2 vezes ao dia
- Rofecoxibe – 25-50 mg, 1 vez ao dia.

Andrade (2006) aconselha a prescrição de analgésicos sistêmicos no pós-operatório com o objetivo de reduzir ainda mais o desconforto do paciente. Sugere o uso de dipirona sódica (500-800 mg, de 4 em 4 h) ou paracetamol (750 mg, de 6 em 6 h) pelo período máximo de 24 h, quando então devem ser obtidas informações do paciente sobre o alívio dos sintomas.

Frente ao exposto, portanto, não está indicado o emprego de antibiótico via sistêmica nos quadros de pulpite irreversível (pulpite aguda) nem mesmo como medicação preventiva, posto que se trata de uma polpa vital alterada pela inflamação em que não há infecção periapical ou sinais de envolvimento sistêmico. Analgésicos e anti-inflamatórios sistêmicos ainda podem surtir algum efeito sob a sintomatologia apresentada em proporção ao nível de inflamação pulpar e consequente suprimento vascular presentes, contudo é fundamental que o clínico esteja ciente da necessidade de intervenção local como única conduta eficaz na resolução da patologia apresentada.

Necrose pulpar sem envolvimento periapical aparente

Nos casos de necrose pulpar sem envolvimento periapical aparente (Figura 6.2), a terapia endodôntica é, mais do que nunca, a única medida eficaz no alívio da sintomatologia apresentada e no combate ao quadro patológico. Esse fato decorre da total falta de suprimento sanguíneo presente na polpa necrosada, impedindo a chegada de qualquer dose, por menor que seja, do fármaco administrado.

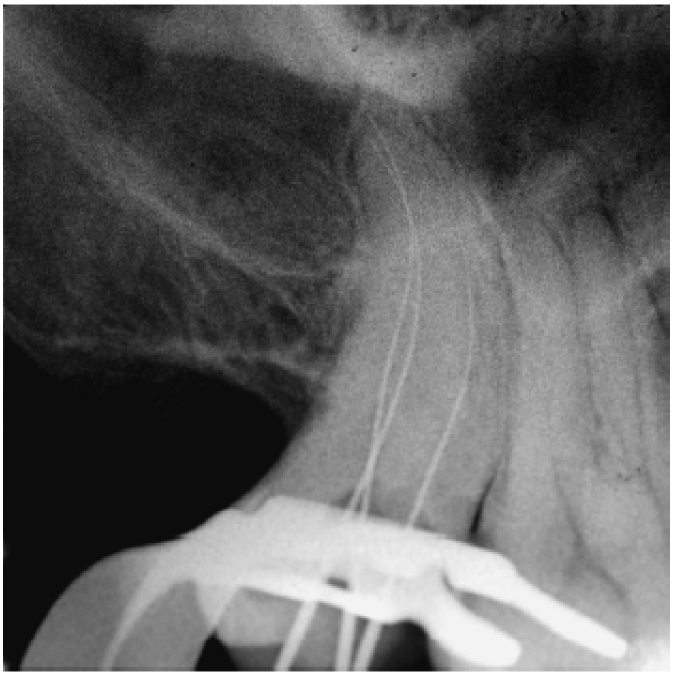


Figura 6.2 Radiografia de dente com necrose pulpar sem envolvimento periapical aparente. Imagem cedida gentilmente por Ana Carolina Pimentel. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas — Campinas — São Paulo.

Andrade (2006) recomenda, após o procedimento endodôntico, a administração de dipirona sódica (500-800 mg de 4 em 4 h) ou paracetamol (750 mg de 6 em 6 h) pelo período máximo de 24 h, caso haja dor. A dor nesse caso é periapical, pois a polpa encontra-se necrosada, embora algumas fibras nervosas ainda possam responder temporariamente a estímulos álgicos nessa polpa. Após esse período, devem ser obtidas informações do paciente com relação à remissão dos sintomas. Caso a dor persista, sugere-se avaliar a necessidade de nova reintervenção clínica, objetivando a complementação do tratamento endodôntico e/ou mudança de prescrição de medicamentos. Nessas situações, em geral, não está indicada a prescrição de antibióticos, à exceção dos pacientes de risco para endocardite infecciosa, a quem se deve redobrar os cuidados, visando impedir o extravasamento de conteúdo séptico pelo forame apical.

Assim, a terapia antibiótica sistêmica somente deve ser considerada quando a infecção estiver localizada fora do canal radicular e o paciente apresentar sinais e sintomas de disseminação do processo infeccioso, como febre, mal-estar, edema, celulite ou trismo, visto que o tecido pulpar não tem suprimento sanguíneo quando necrótico e infectado, não sendo possível, portanto, o efeito antimicrobiano da medicação sistêmica no interior do canal radicular.

Necrose pulpar com envolvimento periapical

Periodontite apical aguda ou pericementite com envolvimento pulpar

A periodontite apical aguda ou pericementite com envolvimento pulpar representa uma reação em nível periapical caracterizada pela presença de processo inflamatório agudo, sem a formação franca de um abscesso, cujas alterações vasculares, associadas ao edema, produzem compressão sobre as terminações nervosas sensitivas na área. O paciente geralmente não acusa dor espontânea, mas relata a sensação de dente "crescido", devido à ligeira extrusão decorrente do edema no ligamento periodontal apical, e dor localizada, exacerbada ao mínimo toque do dente antagonista. A sensibilidade à palpação pode estar presente, dependendo da extensão da resposta inflamatória.

Nesses quadros, o exame radiográfico tem pouca valia, posto que não há tempo suficiente para que ocorra rarefação periapical decorrente da atividade osteoclástica, à exceção dos casos em que a periodontite aguda origina-se do reagudecimento de um processo crônico. Entretanto, na maioria das vezes, observa-se na radiografia um aumento na espessura do espaço do ligamento periodontal apical devido à leve extrusão do dente no alvéolo para comportar o exsudato formado (Figura 6.3).



Figura 6.3 Imagem radiográfica de elemento dentário (15) com diagnóstico de necrose pulpar e aumento na espessura do espaço do ligamento periodontal apical. Imagem cedida gentilmente por Ana Carolina Pimentel. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas — Campinas — São Paulo.

Após a remoção do agente etiológico (microrganismos, agressor físico ou químico), a inflamação desaparece gradualmente, pois os fenômenos inflamatórios destrutivos, como a reabsorção óssea, não ocorrem ou são insignificantes na periodontite apical aguda. Logo, a remoção do conteúdo séptico/tóxico eliminará o agente causador e, consequentemente, a continuidade da agressão.

Frente a isso, recomenda-se a prescrição de analgésico/anti-inflamatório, por 24 a 48 h, como um elemento a mais no combate ao quadro doloroso. O tratamento nos casos de origem microbiana deve envolver a remoção do agente agressor (preparo químico-mecânico completo, colocação de medicação intracanal e selamento coronário provisório) e, em outra sessão, a obturação do canal radicular, o selamento coronário definitivo e alívio oclusal. Segundo Berger (2002), a confecção de uma placa de mordida com resina acrílica de rápida polimerização, confeccionada no hemiarco oposto, é capaz de promover o alívio oclusal desejado.

Após os procedimentos de desinfecção/sanificação dos canais radiculares, uso de medicação intracanal, selamento coronário e ajuste oclusal, a prescrição de analgésicos é bastante aceitável; o mesmo não ocorre com os antibióticos. Em geral, o uso de antibioticoterapia sistêmica em casos de pericementite com envolvimento pulpar é desnecessário, uma vez que, nessa fase de evolução do quadro patológico, a remoção do conteúdo séptico intracanal ainda é suficiente e necessária para a eliminação do processo inflamatório agudo presente na região periapical. Exceção deve ser aberta aos casos de pacientes de risco para a endocardite infecciosa.

Portanto, e da mesma maneira que nos casos de necrose pulpar sem envolvimento periapical, a terapia antibiótica sistêmica somente deve ser considerada quando a infecção está localizada fora do canal radicular e o paciente apresentar sinais e sintomas de disseminação do processo infeccioso, tais como febre, mal-estar, edema, celulite ou trismo.

Abscesso apical agudo

Características clínicas e radiográficas

O abscesso apical agudo (AAA) é também denominado abscesso dentoalveolar agudo, abscesso perirradicular agudo, abscesso periodontal apical agudo ou ainda abscesso periapical agudo. O quadro consiste na coleção localizada de pus nos tecidos periapicais acompanhada de dor, e frequentemente estende-se à mucosa bucal e ao tecido subcutâneo facial. É originado por agressão violenta e rápida de agentes infecciosos altamente virulentos aos tecidos periapicais após a necrose pulpar.

A dor intensa de caráter espontâneo é o sinal mais importante para o diagnóstico de um abscesso apical agudo. Além disso, a dor apresenta-se de modo contínuo, pulsátil e localizado, não aliviando com a aplicação de frio, mas podendo aumentar com a aplicação de calor no local. O dente não responde ao teste elétrico, nem aos testes térmicos, uma vez que a polpa está necrosada. Em razão do edema do ligamento periodontal, que projeta o dente

para fora do alvéolo e agride as terminações nervosas da área, o dente é muito sensível à percussão, havendo aumento na mobilidade dentária e na extrusão, as quais o paciente pode relatar como uma sensação de que o dente "cresceu". Uma tumefação no fundo do vestíbulo bucal pode ser observada e os dentes vizinhos também podem apresentar-se sensíveis à percussão, porém com vitalidade pulpar.

Em abscessos apicais agudos, a baixa resistência orgânica do paciente é quase sempre um fator preponderante. O quadro afeta pessoas com gripe, resfriadas, com estafa física, desnutridas, etilistas, estressadas e indivíduos que se submetem em demasia à exposição solar; pacientes saudáveis também podem ser acometidos pelo processo, uma vez que o fator etiológico da doença é a cárie.

Radiograficamente podem ser observadas desde mínimas alterações na região periapical até a presença de uma grande área radiolúcida. Essa ampla área radiolúcida presente em um dente com diagnóstico de abscesso apical agudo é um indicativo de abscesso fênix, o qual representa a agudização de um processo crônico. Nesse caso, portanto, o abscesso apical agudo desenvolveu-se a partir da exacerbação de um granuloma apical ou de um abscesso apical crônico, visto que o abscesso apical agudo não é capaz de provocar, de imediato, área de rarefação óssea. Muitas vezes não podem ser observadas alterações radiográficas apreciáveis, justamente porque não houve tempo suficiente para destruição óssea significativa. A Figura 6.4 mostra uma imagem radiográfica de molar inferior com diagnóstico clínico de abscesso apical agudo.

Do ponto de vista clínico, é prático estabelecer três fases evolutivas para o abscesso apical agudo: inicial, em evolução e evoluído. A fase inicial corresponde ao estádio de localização periapical; a fase em evolução envolve os estádios de difusão intraóssea da coleção purulenta, seguindo-se a localização subperiosteal (Figuras 6.5A e B) e o padrão flegmatoso (flegmão ou celulite) de inflamação dos tecidos moles; a fase evoluída corresponde ao estádio de abscesso subcutâneo, ou submucoso, e o de fistulização do processo.



Figura 6.4 Primeiro molar inferior com diagnóstico clínico de abscesso apical agudo com imagem radiolúcida apical na raiz distal e espessamento do ligamento periodontal na raiz mesial.



Figura 6.5 **A.** Aspecto clínico de abscesso apical agudo com localização da coleção purulenta subperiosteal e

tumefação facial. **B.** Aspecto intraoral com ausência de edema. O dente acometido é o 45.

Tratamento

Para o tratamento dos abscessos apicais agudos, é imprescindível a incisão e drenagem do abscesso, quando possível, a fim de eliminar barreiras à difusão antibiótica, já que os antibióticos não são capazes de penetrar nessa área.

Como medida terapêutica sistêmica, especialmente nas fases inicial e de evolução do AAA, devem ser prescritos analgésicos para alívio da sintomatologia dolorosa. Os quadros de abscessos apicais agudos, quando confinados ao osso medular e passíveis de drenagem via canal, não constituem indicação para o uso de antibióticos. Entretanto, autores como Cruz Filho e Pécora (1997) recomendam o emprego de antibióticos sistêmicos sempre que a drenagem cirúrgica de um abscesso for realizada.

Leonardo e Leal (1998) ressalvam a importância da introdução de uma cânula sugadora no canal radicular para facilitar a saída do exsudato purulento na fase inicial do abscesso dentoalveolar agudo. Embora o tratamento local tenha maior eficácia que o tratamento sistêmico em todas as fases do abscesso dentoalveolar, os autores reportaram o fato da maior parte dos casos de abscessos ocorrerem em pacientes debilitados, justificando-se o uso de medicação antibiótica sistêmica. Do mesmo modo, Cunha (2006) ratifica que o tratamento local é mais eficaz que o sistêmico nos casos de abscesso na fase inicial, porém o uso de antibióticos e anti-inflamatórios em pacientes debilitados também seria indicado.

Assim, recomenda-se que no abscesso apical agudo em pacientes saudáveis, o qual se manifesta como tumefação localizada sem envolvimento sistêmico, seja realizado o tratamento por meio de drenagem do exsudato purulento via canal radicular e/ou via incisão na mucosa ou pele, seguida pelo preparo químico-mecânico completo dos canais radiculares, pela medicação intracanal, pela obturação endodôntica e pelo selamento coronário definitivo com resina composta (Figuras 6.6A e B). Logo, quando não há presença de sinais de disseminação ou manifestações sistêmicas do processo infeccioso, não se recomenda o uso de antibióticos. Basta que se proceda à descontaminação local, por meio da drenagem da coleção purulenta localizada. Por meio da drenagem, os irritantes e mediadores químicos da inflamação são reduzidos, o que possibilita o início do processo de reparo. Dessa maneira, nos casos em que houver a drenagem plena do abscesso e o paciente apresentar um bom estado geral de saúde, não é necessária a antibioticoterapia.



Figura 6.6 **A.** Radiografia de diagnóstico (dente 45). O paciente encontrava-se com dificuldade de abertura bucal. **B.** Radiografia da obturação intracanal. Tratamento endodôntico realizado com instrumentação rotatória.

Exceções a tais regras dizem respeito aos pacientes portadores de doenças sistêmicas caracterizadas por alterações metabólicas e por imunossupressão, como se observa nos portadores de diabetes não controlada, portadores de doença renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico, indivíduos propensos ao desenvolvimento de endocardite bacteriana etc. Para esses pacientes devem ser prescritos antibióticos, mesmo que a drenagem tenha sido lograda satisfatoriamente, na tentativa de evitar complicações sistêmicas decorrentes da bacteriemia.

A fase em evolução de um AAA é a que produz maior desconforto para o paciente, uma vez que, ao contrário

das outras fases, a drenagem é de difícil execução e a involução do quadro clínico é bastante demorada. Ela se dá, basicamente, à custa da terapia sistêmica. No entanto, deve-se insistir na drenagem via canal por meio da abertura da câmara pulpar. Não ocorrendo a drenagem e, principalmente, estando associado um quadro febril, aconselha-se a prescrição de antibióticos bactericidas, de amplo espectro de ação, rápida absorção, lenta eliminação e filia óssea. Faz-se necessário citar que, em virtude da localização da coleção purulenta, dificilmente haverá drenagem via canal radicular em abscessos em evolução.

Quando não for possível obter a drenagem via canal, devido ao impedimento de acessá-lo por obstruções mecânicas, como pinos intrarradiculares, instrumentos endodônticos fraturados ou obturações endodônticas, que, se removidas, poderão levar o material a ser impulsionado para a região periapical, o tratamento do AAA intraósseo deverá ser realizado inicialmente com o emprego de antibióticos. Após período de 24 a 48 h, recomenda-se a drenagem pelo tecido ósseo (trefinação periapical) se a sintomatologia continuar intensa.

Além dos casos apresentados, o uso de antibióticos é recomendado também em AAA em fase flegmatosa (abscesso em evolução) acompanhado de sinais e sintomas físicos, como presença de dor severa e celulite, linfadenite regional, trismo, febre, taquicardia, falta de apetite e mal-estar geral; esses sinais indicam que o sistema de defesa do paciente não está conseguindo, por si só, controlar o processo infeccioso e que o antibiótico indicado deve ser bactericida (como a amoxicilina), uma vez que a resistência do hospedeiro está baixa.

Lopes e Siqueira Jr. (2004) citam condições em que os antibióticos devem ser prescritos nos casos de abscesso apical agudo. São elas:

- Quando há edema generalizado, difuso (celulite)
- Quando há envolvimento sistêmico, como febre, mal-estar e linfadenite regional
- Quando ocorre em pacientes debilitados sistemicamente e/ou com risco de desenvolver endocardite bacteriana.

O tratamento sistêmico do AAA é particular para cada paciente e para cada caso, dependendo da obtenção ou não de drenagem (via canal radicular ou incisão) e do envolvimento sistêmico. Apesar de algumas situações não necessitarem de antibioticoterapia, o mesmo não se pode dizer com relação à medicação analgésica, visto que o paciente comumente apresenta grande desconforto e dor na fase inicial e principalmente na fase em evolução, uma vez que a coleção purulenta encontra-se no espaço medular, tentando romper o periósteo em busca de drenagem. Todavia, na fase evoluída, como a coleção purulenta já alcançou o estádio submucoso, a dor tende a diminuir, não sendo necessário o emprego de analgésicos muito potentes.

Andrade (2006) recomenda como medicação analgésica pós-operatória a dipirona sódica (500-800 mg de 4 em 4 h) ou o paracetamol (750 mg de 6 em 6 h) pelo período máximo de 24 h. Wannmacher e Ferreira (1999) destacam que nos processos infecciosos nos quais se indica o uso de antibióticos não se justifica o uso associado de anti-inflamatórios; caso seja necessária, a analgesia deve ser feita isoladamente.

Dose de ataque do antibiótico

No tratamento de infecções severas é indicado dar início à terapia antibiótica com uma dose inicial de ataque, que geralmente corresponde ao dobro da dose de manutenção do medicamento; essa dose contorna o retardo na obtenção dos níveis terapêuticos da medicação. Apesar da maioria dos antibióticos empregados em infecções orais ter meia-vida inferior a 3 h e dos níveis plasmáticos ideais dos antibióticos serem usualmente obtidos em período de tempo 3 a 5 vezes maior do que a sua meia-vida, a natureza aguda do processo infeccioso requer níveis sanguíneos adequados antes do período de 12 h. Assim, a dose de ataque visa estabelecer níveis sanguíneos ideais do fármaco o mais rapidamente possível. Além disso, devido ao início muito rápido da maioria das infecções orais agudas, não é possível determinar em laboratório, em curto intervalo de tempo, a concentração inibitória mínima (CIM) de um determinado antibiótico. Dessa maneira, é recomendado que a dose de ataque, quando necessária, seja administrada entre 30 a 45 min prévios ao início do atendimento, como complemento aos procedimentos de ordem local.

Andrade (2006) recomenda para adultos ou crianças acima de 12 anos, no caso de abscessos apicais localizados na região subperióstea ou submucosa, amoxicilina 1 g como dose de ataque; e, para pacientes alérgicos às penicilinas, a eritromicina 1 g ou a azitromicina 500 mg. Já em abscessos apicais com características de maior gravidade, como quadros de celulite na região sublingual, submandibular ou periorbital, em virtude da prevalência

de bactérias anaeróbias estritas Gram-negativas, o autor recomenda o uso de amoxicilina 1 g associada ao metronidazol 250 mg para pacientes não alérgicos às penicilinas e de clindamicina 600 mg no caso de pacientes alérgicos.

Antibióticos utilizados

Considerando a microbiota presente nas infecções de origem endodôntica e o espectro de ação dos antibióticos, são sugeridos os seguintes medicamentos e as respectivas dosagens e posologia para adultos ou crianças acima de 12 anos de idade:

- Abscessos apicais localizados na região subperióstea ou submucosa (consideradas infecções leves a moderadas): amoxicilina 500 mg a cada 8 h; ou, para pacientes alérgicos à penicilina, eritromicina 500 mg a cada 6 h ou azitromicina 500 mg a cada 24 h
- Abscessos apicais com características de maior gravidade: amoxicilina 500 mg + metronidazol 250 mg a cada 8 h; ou clindamicina 300 mg a cada 8 h; ou amoxicilina 500 mg + clavulanato de potássio 125 mg a cada 8 h; ou, para pacientes alérgicos à penicilina, clindamicina 300 mg a cada 8 h.

A amoxicilina é um antibiótico betalactâmico semissintético bactericida e com espectro de ação moderado. É facilmente absorvida, resiste ao ácido estomacal, pode ser ingerida com as refeições e tem espectro de ação que abrange também algumas bactérias Gram-negativas. No entanto, a amoxicilina é suscetível à degradação por bactérias produtoras de betalactamase, e, muitas vezes, utilizada em associação ao ácido clavulânico para aumentar o seu espectro contra bactérias produtoras dessa enzima.

Segundo a American Association of Endodontists (1999), a amoxicilina tem amplo espectro e é uma boa opção de uso em pacientes imunocomprometidos. Devido à sua meia-vida mais longa, deve ser ingerida três vezes ao dia e tem custo um pouco superior ao da penicilina. No entanto, seu espectro de ação é maior do que o necessário para as situações de infecção endodôntica, e seu uso em indivíduos saudáveis pode contribuir para o problema global da resistência bacteriana aos antibióticos.

A associação da amoxicilina ou ampicilina a um inibidor de betalactamases (clavulanato de potássio, sulbactam sódico, entre outros) deve ser reservada às infecções resistentes à penicilina isolada ou associada ao metronidazol ou quando, por meio de culturas microbiológicas, é identificada a presença de bactérias produtoras de betalactamases.

Ao contrário de outros autores, Wannmacher e Ferreira (1999) afirmam que a utilização de ácido clavulânico associado à amoxicilina não encontra maior respaldo, pois germes produtores de betalactamases não seriam frequentadores de infecções endodônticas agudas. Também mencionam que as penicilinas de uso parenteral têm indicação restrita em Endodontia; a penicilina G procaína pode ser utilizada nas situações em que não há disponibilidade de via oral, porém a penicilina G benzatina fornece baixos níveis séricos e não deve ser empregada em casos de infecção periapical aguda.

Yingling, Byrne e Hartwel (2002) observaram que a penicilina V, desde a década de 1940, continua sendo o antibiótico mais frequentemente prescrito pelos endodontistas dos Estados Unidos. Segundo os autores, a penicilina continua sendo a primeira escolha por ter baixa toxicidade, baixo custo e menor contribuição para a resistência bacteriana. A penicilina V é eficaz contra a maioria dos microrganismos aeróbios e anaeróbios presentes em infecções orofaciais, entretanto tem pequeno espectro de ação contra cocos Gram-negativos aeróbios e anaeróbios. Caracteriza-se por um período de ação mais curto e pela inadequada absorção pelo trato intestinal, o que significa que pelo menos 70% da dose é desperdiçada.

A clindamicina, devido ao seu espectro de ação e excelente penetração no tecido ósseo, é o antibiótico de eleição para o tratamento de infecções endodônticas em pacientes alérgicos às penicilinas e em casos de resistência a esses medicamentos. A clindamicina tem espectro de ação mais amplo que a penicilina, contudo tem limitações quanto à especificidade em relação a patógenos orais. Devido ao maior risco de desenvolvimento de colite pseudomembranosa, concomitantemente ao uso da clindamicina, Lopes e Siqueira Jr. (2004) recomendam o uso de um reconstituinte da microbiota intestinal à base de *Saccharomyces boulardii,* como o Floratil®. Os macrolídeos e as cefalosporinas de primeira geração (como a cefalexina) também são considerados alternativas para indivíduos alérgicos à penicilina, desde que a reação de hipersensibilidade não seja do tipo imediato.

Outro antibiótico de importância no tratamento de infecções endodônticas é o metronidazol. Ele tem excelente

atividade contra anaeróbios, mas não é eficaz contra aeróbios e anaeróbios facultativos; portanto, seu uso deve ser feito em associação a outro antibiótico para o tratamento das infecções orais. A associação de metronidazol à amoxicilina em casos de infecções endodônticas severas, principalmente em pacientes de risco, pode ser bastante apropriada. O metronidazol (400 mg de 6 em 6 h) apresenta excelente penetração em tecido ósseo e em áreas de abscesso e excelente ação sobre bactérias anaeróbias, além de ser uma opção de menor custo, se comparado aos inibidores de betalactamases.

Fármacos como a azitromicina devem ter uso restrito em pacientes alérgicos às penicilinas, pois, apesar de apresentarem ação bacteriostática tanto sobre bactérias anaeróbias como aeróbias, não têm ação sobre bactérias produtoras de penicilinase. Segundo Yingling, Byrne e Hartwel (2002), e Baumgartner (2004), a eritromicina não é recomendada em infecções endodônticas, visto que não apresenta boa eficácia contra as principais bactérias anaeróbias estritas que predominam em tais infecções odontogênicas.

Os macrolídeos mais recentes, como azitromicina e claritromicina, apresentam vantagens em relação à eritromicina no que se refere ao espectro de ação mais amplo, maior meia-vida (o que possibilita dosagem única diária), maior resistência à degradação por ácidos gástricos, menor irritação gástrica e maior eficácia contra alguns patógenos, principalmente Gram-negativos. No entanto, embora tenha potencial para uso em infecções endodônticas, a azitromicina não é mais eficaz do que a amoxicilina ou a clindamicina.

Em relação às tetraciclinas (antibióticos bacteriostáticos), elas não são consideradas fármacos de escolha em infecções de origem endodôntica por já haver grande resistência bacteriana a esses antibióticos. Todas as tetraciclinas disponíveis têm o mesmo mecanismo de ação e a resistência a uma delas implica resistência a todas. Além do mais, esses fármacos podem bloquear ou inibir o efeito antibacteriano da penicilina. Esta é mais eficaz contra bactérias em fase de proliferação e multiplicação, enquanto as tetraciclinas retardam o crescimento e multiplicação bacteriana, sendo, portanto, a administração concomitante dessas substâncias contraindicada.

É importante destacar também que antimicrobianos bacteriostáticos não são recomendados para infecções orais purulentas agudas, uma vez que sua absorção geralmente é pobre e a concentração no soro e tecidos é concomitantemente baixa.

Lopes e Siqueira Jr. (2004), Andrade (2006) e Cunha (2006) fornecem as dosagens terapêuticas dos antibióticos utilizados em Endodontia:

- Amoxicilina – adultos: 500 mg de 8 em 8 h / 800 mg de 12 em 12 h; crianças: 50 mg/kg/dia de 8 em 8 ou 12 em 12 h
- Ampicilina – adultos: 500 mg de 6 em 6 h; crianças: 50 mg/kg/dia de 6 em 6 h
- Amoxicilina + clavulanato de potássio – adultos: 500 mg + 125 mg de 8 em 8 h; crianças: 50 mg/kg/dia de 8 em 8 ou 12 em 12 h
- Clindamicina – 150 mg de 6 em 6 h / 300 mg de 8 em 8 h
- Metronidazol – adultos: 400 mg de 6 em 6 h / 250 mg de 8 em 8 h; crianças: 20 mg/kg/dia de 6 em 6 h
- Ciprofloxacin – 500 mg de 12 em 12 h
- Penicilina V – adultos: 500.000 UI / 1 comprimido de 6 em 6 h; crianças: 50.000 UI/kg/dia de 6 em 6 h
- Cefaclor – adultos: 500 mg de 8 em 8 h / 750 mg de 12 em 12 h; crianças: 20 a 40 mg/kg/dia
- Cefalexina – adultos: 500 mg de 6 em 6 h / 1 g de 12 em 12 h; crianças: 50 mg/kg/dia
- Azitromicina – adultos: 500 mg/dia; crianças: 10 mg/kg/dia
- Eritromicina – adultos: 250 mg de 6 em 6 h / 500 mg de 12 em 12 h; crianças: 50 mg/kg/dia.

Duração do tratamento

Slots e Pallasch (1996) afirmam que as infecções orofaciais agudas têm início rápido e duração relativamente breve (entre 2 a 7 dias, ou menos) se o agente etiológico for tratado ou eliminado. Para os autores, se a experiência clínica e a natureza da infecção indicarem que o curso da infecção será de 3 dias, então 3 dias de terapia antibiótica serão suficientes; logo, quando as evidências clínicas indicam que a infecção está resolvida, a terapia antibiótica deve ser finalizada.

Um equívoco no momento de decidir a duração do tratamento é considerar que a antibioticoterapia requer um "curso completo", e também é equivocada a ideia de que a terapia deva ser prolongada de modo a evitar que ocorra recidiva da infecção por microrganismos que foram suprimidos, mas não eliminados. Infecções orofaciais agudas não passam por um efeito "rebote", particularmente se a causa da infecção foi devidamente erradicada. A terapia

prolongada não destrói microrganismos resistentes ao antibiótico, ocorrendo o contrário, a seleção de tais microrganismos.

Em oposição, Cruz Filho e Pécora (1997) sugerem que para qualquer tipo de infecção a duração da antibioticoterapia deva ser de no mínimo 5 a 7 dias, podendo, na dependência da severidade do caso, se estender por mais tempo. Wannmacher e Ferreira (1999) concordam ao afirmar que a duração da terapia antibiótica sistêmica deve se estender até alguns dias após o desaparecimento das manifestações clínicas. Para os autores, a antibioticoterapia abrange o período de 7 a 10 dias em geral, evitando, assim, o surgimento de recidivas.

Segundo Lopes e Siqueira (2004), pacientes sob antibioticoterapia devem ser monitorados diariamente, tendo em vista que o fator determinante na duração do tratamento é a melhora clínica do paciente. A terapia com antibióticos deve persistir por 2 a 3 dias após a resolução dos sinais e sintomas da infecção, todavia, se as evidências clínicas indicam que a infecção está sob controle do hospedeiro, a terapia não deve ser prolongada por mais que um ou dois dias.

Marsh e Martin (2005) relatam que é prática comum a prescrição de antibióticos por pelo menos 5 dias, mas afirmam que não há necessidade de terapia antimicrobiana de longo curso se o paciente mostrar sinais de recuperação, como a resolução do edema e o restabelecimento da temperatura corpórea normal. Os autores justificam tal conduta com base no aumento diretamente proporcional entre o período do tratamento com antibióticos e a incidência de efeitos colaterais, a destruição da homeostase da microbiota oral e a seleção de microrganismos resistentes. Assim, a duração da terapia deve ser decidida em razão da resposta do paciente ao tratamento, de modo que, ocorrendo a resolução clínica, ela possa ser suspensa.

Conforme recomendado por Andrade (2006), o período de duração da antibioticoterapia vai depender do curso da infecção, sendo inicialmente de 3 dias. Ao término desse período, o paciente deve ser reavaliado para que, com base no exame clínico, a terapia antibiótica seja interrompida ou mantida por mais alguns dias. O autor enfatiza que o único parâmetro confiável para se descontinuar a terapia antibiótica das infecções agudas é a remissão dos sinais e sintomas clínicos do paciente e que, em média, a duração do tratamento dos abscessos apicais agudos é de 5 dias.

Após a anamnese e o exame extra e intrabucal, as doses e seus intervalos devem ser estabelecidos em função da gravidade da infecção e das condições gerais do hospedeiro. Leonardo e Leal (1998) explicam que entre 3 ou 4 dias após o emprego da terapia sistêmica e/ou local os sinais e sintomas que caracterizam a fase aguda diminuem acentuadamente, podendo, então, ser realizado o completo tratamento endodôntico dos canais radiculares envolvidos na patologia.

Portanto, frente ao exposto, o profissional deve fazer uso da terapia antibiótica por período de tempo particular a cada caso clínico, conforme a evolução e involução da sintomatologia e sinais patológicos do paciente. As doses e os intervalos de uso da terapia antibiótica devem ser estabelecidos em função da gravidade da infecção e das condições gerais do hospedeiro.

Abscesso apical crônico ou periodontite apical supurativa

Abscesso corresponde à inflamação aguda, purulenta e localizada. Assim está implícito o caráter agudo de sua ocorrência do ponto de vista microscópico. A literatura explica que o adjetivo “agudo” ou “crônico” é atribuído em razão do quadro clínico apresentado; o termo “agudo” aplica-se aos casos de aparecimento súbito, sintomáticos e de breve duração, sendo que o processo de cronificação do abscesso ocorre com a instalação da fístula; o termo “crônico” é atribuído aos casos de longa duração e baixa sintomatologia, geralmente de caráter insidioso. Uma vez que ambos representam reações inflamatórias agudas, o correto é que os abscessos apicais sejam classificados, com base nas apresentações clínicas, como abscessos sintomáticos ou assintomáticos, afirmação esta defendida por Neville *et al.* (2004). As Figuras 6.7A e 6.7B mostram imagens radiográficas de abscesso apical crônico, nas quais se observa o rastreamento da fístula. As Figuras 6.8A e 6.8B mostram aspectos clínicos e radiográficos de um rastreamento de fístula com cone de guta-percha 25.

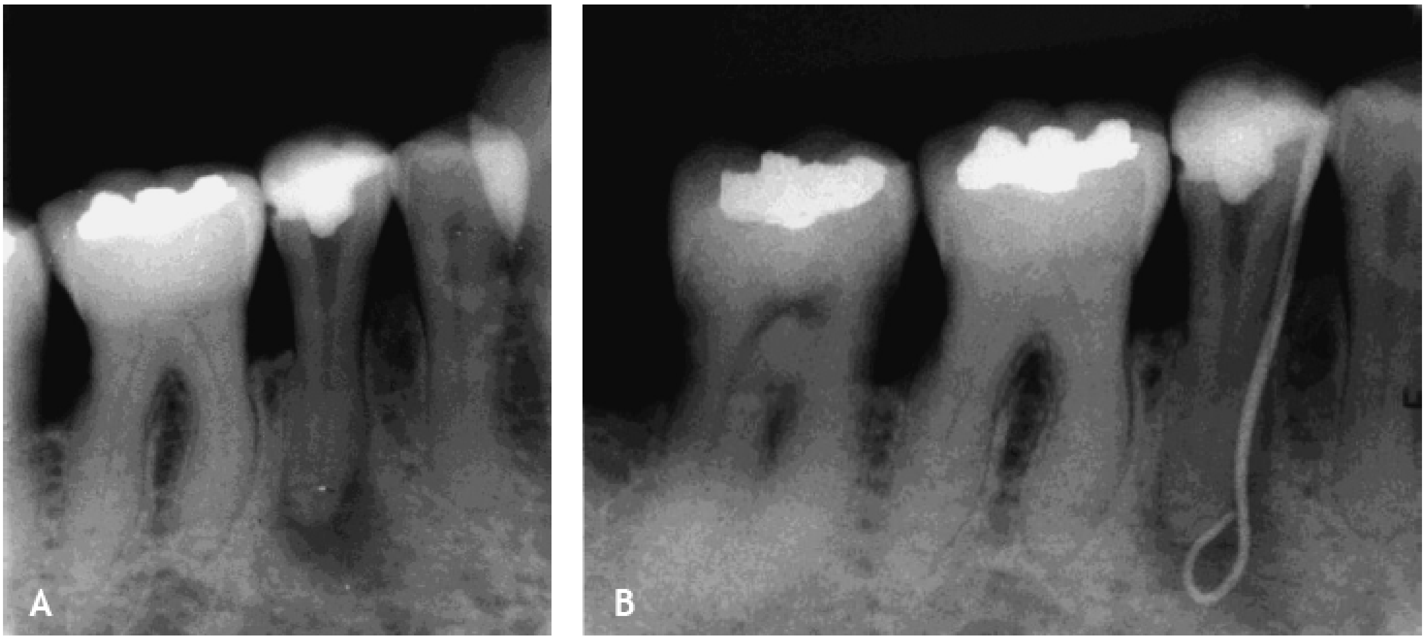


Figura 6.7 **A.** Imagem radiolúcida na região periapical do segundo pré-molar inferior direito. **B.** Rastreamento da fístula com cone de guta-percha mostrando o trajeto até a região periapical do dente.

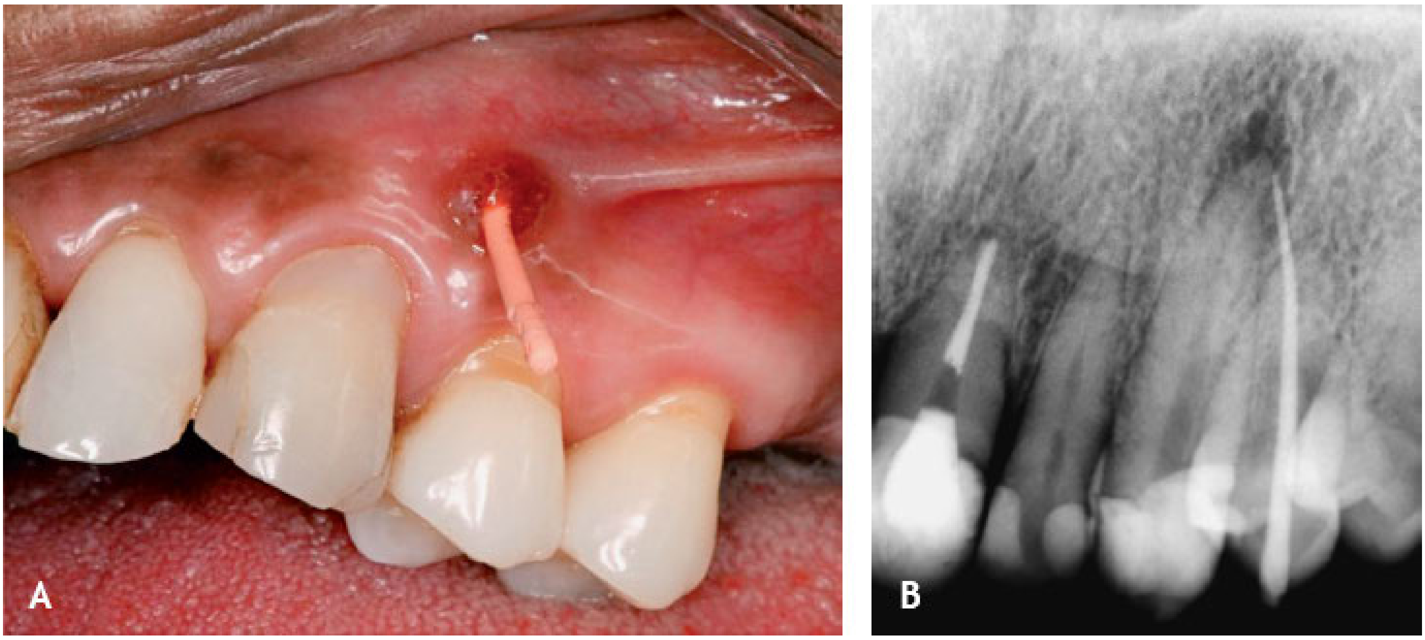


Figura 6.8 **A.** Aspecto clínico de um rastreamento de fístula. **B.** Radiografia do rastreamento da fístula com cone de guta-percha indicando envolvimento de lesão periapical no dente 23.

O tratamento de um abscesso apical crônico é feito de maneira semelhante a outras entidades patológicas perirradiculares, por meio da eliminação da fonte de irritantes presentes no interior dos canais radiculares. Segundo Lopes e Siqueira (2004), o desaparecimento da fístula nesses casos usualmente acontece entre 7 e 30 dias, indicando sucesso dos procedimentos endodônticos. Caso não regrida após esse período, recomenda-se repetir os procedimentos de instrumentação, irrigação e medicação, devendo-se realizar a obturação do canal somente após o desaparecimento do trato fistuloso. Os autores esclarecem que antibióticos não são eficazes no tratamento de doenças crônicas, como no caso de lesões refratárias ao tratamento endodôntico, devendo estes serem reservados para o tratamento a curto prazo de doenças infecciosas com sintomatologia aguda ou como medida profilática.

Para Abott, Hume e Pearman (1990), a concentração do medicamento que chega ao sítio da infecção é desconsiderável nesses casos de cronicidade e pouco provável de inibir o crescimento microbiano, o que contraindica seu uso. Yingling, Byrne e Hartwel (2002) e Rodrigues-Núñez *et al.* (2009) acrescentam que nas situações de abscesso apical crônico com presença de fístula, em que ela permaneça aberta por algumas poucas semanas, o uso de antibióticos sistêmicos é necessário apenas em pacientes sistemicamente comprometidos, bem como em pacientes que desenvolvam *flare-ups* com envolvimento sistêmico.

Portanto, abscessos apicais em cronicidade não requerem tratamento com antibioticoterapia. É indicado seu uso

apenas frente a uma exacerbação aguda e comprometimento sistêmico; exceção deve ser aberta aos pacientes com risco de desenvolvimento de infecções à distância, nos quais é necessária terapia antibiótica profilática.

Sintomatologia e/ou exsudação persistentes durante ou após o tratamento endodôntico

A persistência ou o desenvolvimento de sinais e/ou sintomas durante ou após a realização dos procedimentos endodônticos adequados sinalizam que a infecção associada aos canais radiculares ainda permanece. Se não foi obtido êxito, apesar da execução correta do tratamento endodôntico, simultaneamente ao retratamento endodôntico, o paciente deve ser medicado sistemicamente.

Nesses casos, segundo Neder (2004), o uso de um antibiótico associado a um anti-inflamatório enzimático (p. ex., ampicilina) pode ser eficaz, já que a enzima proteolítica atua aumentando a permeabilidade das membranas, ajudando o organismo a desorganizar os processos periapicais. O uso apenas de anti-inflamatório pode mascarar a causa do problema ao reduzir a exsudação/sintomatologia, a qual é a consequência e não a causa do processo.

O tratamento de patologias persistentes ao tratamento endodôntico deve ser feito, primariamente, por revisão da odontometria, recapitulação do preparo químico-mecânico e utilização de medicação intracanal com atividade antimicrobiana. Em raras situações, em que os procedimentos de preparo químico-mecânico e medicação intracanal não estão sendo suficientes para eliminar o agente infeccioso, o qual já pode estar na intimidade dos tecidos perirradiculares, deve ser empregado um antibiótico para debelar sinais e sintomas persistentes. A amoxicilina é o antibiótico de primeira escolha e, em pacientes alérgicos às penicilinas, opta-se pela clindamicina.

Dificilmente está indicada a cultura microbiológica em infecções de origem endodôntica, uma vez que, devido à natureza polimicrobiana dessas infecções, raramente há um único microrganismo causador da patologia. Contudo, nos casos de infecções persistentes ou em pacientes imunologicamente comprometidos, a cultura microbiológica é indicada como auxiliar na escolha do antibiótico mais adequado ou mesmo para associação de antimicrobianos.

A maioria das infecções orais é de rápida progressão, assim há a necessidade de se realizar terapia antibiótica imediata, não se dispondo de tempo para coleta de material, cultivo de microrganismos e realização de antibiograma. Desse modo, a escolha do antibiótico recai sobre o fármaco reconhecidamente eficaz contra espécies comumente isoladas no processo infeccioso. Como as infecções endodônticas são de etiologia polimicrobiana com predomínio de bactérias anaeróbias estritas Gram-negativas, deve-se optar por um antibiótico de amplo espectro com eficácia sobre esses microrganismos.

Portanto, nos casos de persistência ou de desenvolvimento de sinais e/ou sintomas durante ou após o tratamento endodôntico, é fundamental que o profissional efetue novamente o preparo químico-mecânico completo dos canais radiculares, associando a ele o uso de uma medicação intracanal com efeito antimicrobiano. Caso esses procedimentos não sejam suficientes, pode-se optar, então, por uma medicação antimicrobiana sistêmica para auxiliar na eliminação do agente infeccioso. Não se obtendo ainda o sucesso com essa nova tentativa de tratamento, o caso deve ser solucionado por meio de cirurgia parendodôntica.

Avulsão dentária

O emprego de terapia antibiótica sistêmica após o reimplante de dentes avulsionados pode afetar a ocorrência de reabsorção inflamatória, talvez pela redução da reação inflamatória e bacteriana associada ao ligamento periodontal ou pelo impedimento de penetração bacteriana no forame apical. Contudo, segundo Hammarström *et al.* (1986), a administração de antibiótico não parece afetar a reabsorção inflamatória já presente ou influenciar o desenvolvimento de anquilose e reabsorção substitutiva.

A conduta ideal seria a administração de antibióticos previamente ao reimplante, entretanto isso afetaria negativamente o prognóstico do dente reimplantado. Assim, o reimplante dentário é uma das raras situações em que a quimioprofilaxia é empregada no pós-operatório, supondo-se não haver contraindicação médica.

A terapia antibiótica sistêmica após reimplantes de dentes avulsionados pode favorecer seu prognóstico. Siqueira Jr., Rôças e Alves (2004) recomendam a terapia por um período de 7 dias, na dosagem habitual, e a amoxicilina como antibiótico de primeira escolha; havendo relato de alergia, opta-se pela clindamicina. Hinckfuss e Messer (2009) mencionam que a terapia com penicilina durante um período de 4 a 7 dias tem sido sugerida para ajudar a evitar complicações na cicatrização do periodonto e auxiliar a revascularização da polpa.

Após revisão da literatura odontológica e discussões de grupos, a American Association of Endodontists (AAE), em 2004, e a International Association of Dental Traumatology (IADT), em 2007, organizaram manuais com orientações para os cirurgiões-dentistas sobre como proceder frente a traumatismos dentários. O IADT não garante que, ao seguir as orientações propostas, serão alcançados resultados favoráveis, mas afirma que as chances de sucesso serão maximizadas. As orientações com relação à terapia antibiótica sistêmica são as seguintes:

1. Dente com rizogênese completa e reimplantado antes do paciente chegar ao consultório odontológico ou
2. Dente com rizogênese completa e armazenado em meio adequado (solução salina balanceada de Hanks, leite, soro fisiológico ou saliva) por período de tempo inferior a 60 min ou
3. Dente com rizogênese completa e mantido em meio seco por período de tempo superior a 60 min.

Em todos esses casos é indicada a administração de antibióticos sistêmicos, sendo as tetraciclinas os antibióticos de primeira escolha, como a doxiciclina, administrada 2 vezes ao dia, durante 7 dias, em dose apropriada à idade e ao peso do paciente. Para crianças de 12 anos ou menores, a fenoximetilpenicilina potássica (penicilina V), em dose apropriada à idade e ao peso do paciente, pode ser usada como alternativa à tetraciclina.

Para os seguintes casos:

1. Dente com rizogênese incompleta e reimplantado antes do paciente chegar ao consultório odontológico ou
2. Dente com rizogênese incompleta e armazenado em meio adequado (solução salina balanceada de Hanks, leite, soro fisiológico ou saliva) por período de tempo inferior a 60 min ou
3. Dente com rizogênese incompleta e mantido em meio seco por período de tempo superior a 60 min.

deve-se administrar como antibiótico sistêmico a crianças de 12 anos ou menores a penicilina V, em dose apropriada à idade e ao peso.

Se o dente avulsionado (com rizogênese completa ou não) entrou em contato com o solo e não há certeza quanto à cobertura contra o tétano do paciente, é indicada a realização de reforço contra o tétano.

A utilização de medicação antibiótica após traumatismo dentário tem sido amplamente indicada. No entanto, autores como Côrtes e Bastos (2002) acreditam que o benefício da conduta terapêutica sistêmica ainda carece de maior fundamentação científica.

Devido à ênfase dada na Odontologia atual para que as orientações direcionadas à clínica, em matéria de manejo do paciente, sejam baseadas em evidências, dentes reimplantados em associação à terapia antibiótica sistêmica apresentariam maior probabilidade de sucesso periodontal após o reimplante, em comparação aos casos em que não foi empregada antibioticoterapia sistêmica. Hinckfuss e Messer (2009) não observaram associação significativa entre a qualidade da cicatrização periodontal e o uso de antibióticos sistêmicos, não encontrando nenhuma evidência clínica contradizendo ou apoiando as orientações atuais propostas pela International Association of Dental Traumatology (2007). Também não foram encontradas evidências comprovadas em humanos com relação ao tipo de antibiótico, dose ou duração adequada à terapia antibiótica.

Cirurgia parendodôntica

Bramante e Berbert (2000) conceituaram a cirurgia parendodôntica como um procedimento cirúrgico que visa à resolução de problemas criados pelo tratamento endodôntico ou não solucionáveis por ele. Os autores ressaltam a importância de eliminar todas as alternativas de tratamento cabíveis, na tentativa de solucionar o problema via endodôntica, antes de se optar pela realização de uma cirurgia.

Durante muito tempo a cirurgia parendodôntica foi domínio exclusivo do cirurgião bucomaxilofacial. Recentemente, passou a ser abordada pelo endodontista, o qual é o profissional mais indicado para realizá-la, uma vez que tem conhecimento detalhado da anatomia da raiz e do canal radicular, bem como de consequentes implicações em um processo periapical.

No planejamento das cirurgias parendodônticas, é importante haver a preocupação em prevenir a infecção da ferida cirúrgica. Cada vez mais é consensual que, se as medidas de assepsia e antissepsia forem seguidas à risca, a profilaxia antibiótica não está indicada nessas situações, a menos que o sistema imune do paciente esteja comprometido ou apresente condições de risco para infecções à distância. Assim, na Odontologia, para pacientes que não estão incluídos no grupo de risco a sequelas infecciosas decorrentes de bacteriemia, ou seja, pacientes

sadios, a cobertura antibiótica profilática torna-se justificável apenas em cirurgias de colocação de implantes.

Kuga e Tanomaru (2004) citam as indicações gerais da cirurgia perirradicular: fracasso no tratamento endodôntico prévio, anormalidades anatômicas, iatrogenias, fraturas ou reabsorções radiculares e necessidade de biópsia. O procedimento cirúrgico não deve nunca substituir o retratamento endodôntico, pois este apresenta maior índice de sucesso. Os autores contraindicam tal cirurgia em pacientes com as seguintes condições orgânicas associadas: debilidade sistêmica e alterações cardiovasculares, hepáticas, renais ou hematológicas.

Andrade (2006), tendo em vista que a maioria dos casos indicados para cirurgia parendodôntica decorre de fracassos no tratamento endodôntico convencional e pressupondo a presença de microrganismos no sistema de canais radiculares e na região periapical, propõe profilaxia antibiótica da cirurgia parendodôntica para os casos em que há presença de lesão periapical. O autor sugere, ainda, a administração de amoxicilina 1 a 2 g, via oral, em dose única, ou de azitromicina 500 mg para alérgicos às penicilinas, cerca de 30 min antes do início dos procedimentos de antissepsia local.

Portanto, em casos nos quais há necessidade de realização da cirurgia parendodôntica, é importante que o profissional leve em conta estudos com evidências científicas relevantes a respeito do uso de antibióticos. Entretanto, a maioria dos estudos referentes à profilaxia pré-cirúrgica não têm considerado o real índice de infecção apresentado pelos pacientes, mas sim os sinais e sintomas posteriores aos procedimentos, como edema, trismo e dor. Em virtude disso, não existem estudos suficientes que comprovem a prevenção de infecções pós-operatórias por meio de antibioticoprofilaxia. Além disso, a utilização de profilaxia antibiótica para o tratamento de pacientes saudáveis pode ser considerada uma conduta extremamente empírica e contraindicada.

Em suma, a terapia antibiótica para infecções orofaciais pode produzir grandes benefícios em situações clínicas selecionadas, quando utilizada corretamente. O cirurgião-dentista precisa ter amplo conhecimento sobre as indicações e contraindicações advindas da prescrição de antibióticos, sobre o risco de reações adversas alérgicas e tóxicas, e sobre as superinfecções e o desenvolvimento de microrganismos antibiótico-resistentes, evitando, assim, o uso incorreto e abusivo desses fármacos.

Referências bibliográficas

Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006.

Baumgartner JC. Resistência a antibióticos na cavidade oral (Box 30-1). In: Lopes HP, Siqueira Jr. JF. Endodontia – Biologia e técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

Berger CR et al. Endodontia clínica. 1. ed. São Paulo: Pan Castelhana, 2002.

Bramante CM. Resolução das dores pulpares. In: Todescan FF, Bottino MA. Atualização na clínica odontológica: a prática da clínica geral –17º CIOSP. São Paulo: Artes Médicas, 1996.

Bramante CM, Berbert A. Cirurgia parendodôntica. São Paulo: Santos, 2000.

Côrtes MIS, Bastos JV. Tratamento das urgências em traumatismo dentário. In: Cardoso RJA, Gonçalves EAN. Endodontia e Trauma. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.

Cruz Filho AM, Pécora JD. Terapêutica – Antibióticos/Analgésicos/Anti-inflamatórios. 1997 (atualização em 2004). Disponível em: <http://www.forp.usp.br/restauradora/tera.htm>. Acesso em: 21/11/09.

Cunha GL. Medicação sistêmica na prática odontológica. Revista Estação Científica. 2006. Disponível em: <http://www.jf.estacio.br/revista/revistaant03.asp>. Acesso em: 21/11/09.

Dailey YM, Martin MV. Are antibiotics being used appropriately for emergency dental treatment? British Dental Journal 2001;191(7):391-3.

Hammarstrëm L, Blomlöf L, Feiglin B, Andersson L, Lindskog S. Replantation of teeth and antibiotic treatment. Endodontic Dental Traumatology 1986;2:51-7.

Hinckfuss SE, Messer LB. An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part II: prescription of systemic antibiotics. Dental Traumatology 2009;25:158-64.

Gomes BP, Jacinto RC, Montagner F, Sousa EL, Ferraz CC. Analysis of the antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from endodontic infections in Brazil during a period of nine years. Journal of Endodontics 2011;37:1058-62.

Kuga MC, Tanomaru M. Cirurgia perirradicular. In: Lopes HP, Siqueira Jr. JF. Endodontia – Biologia e técnica. 2.

ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

Leonardo MR, Leal JM. Endodontia: tratamento de canais radiculares. 3. ed. São Paulo: Médica Panamericana, 1998.

Lopes HP, Siqueira Jr. JF. Endodontia – Biologia e técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999a.

Lopes HP, Siqueira Jr. JF. Endodontia – Biologia e técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

Marsh P, Martin MV. Microbiologia Oral. 4. ed. São Paulo: Santos, 2005.

Neder AC. Farmacoterapia para o médico e cirurgião-dentista. 10. ed. São Paulo: Santos, 2004. In: Soares RG, Salles AA; Irala LED, Limongi O. Antibioticoterapia sistêmica em endodontia: quando empregar? Stomatos 2005;11(21):33-40.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral e maxilofacial. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

Pécora JD. Periapicopatias. (FORP/ USP). 2002. Disponível em: <http://www.odontologiacom.br>. Acesso em: 21/11/09.

Rodriguez-Núñez A, Cisneros-Cabello R, Velasco-Ortega E, Llamas-Carreras JM, Tórres-Lagares D, Segura-Egea JJ. Antibiotic use by members of the Spanish Endodontic Society. Journal of Endodontics 2009;35:1198-203.

Siqueira Jr. JF, Rôças IN, Alves FRF. Resistência bacteriana a antibióticos: como o endodontista deve lidar com o problema. Revista Brasileira de Odontologia 2004;61(2):120-3.

Sixel PJ et al. Observações atuais da prescrição de medicamentos em odontologia. Revista Brasileira de Odontologia 1995;52(1):2-6.

Slots J, Pallasch TJ. Dentists' role in halting antimicrobial resistance. Journal of Dental Research 1996;75(6):1338-41.

Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica para dentistas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

Yingling NM, Byrne BE, Hartwel GR. Antibiotic use by members of the American Association of Endodontists in the year 2000: report of a national survey. Journal of Endodontics 2002;28(5):396-404.

Bibliografia

Abbott PV, Hume WR, Pearman JW. Antibiotics and endodontics. Australian Dental Journal 1990;35(1):50-60.

Alves DF. Estudo comparativo da atividade antimicrobiana de algumas drogas no tratamento do abscesso periapical em evolução. Jornal Brasileiro de Endodontia 2001;2:291-4. In: Vier-Pelisser F, Garbin RP, Só MVR, Marca C, Pelisser A. Medicações intracanal e sistêmica preconizadas nas faculdades de odontologia brasileiras para o tratamento de urgência do abscesso periapical agudo. Revista Odonto Ciência 2008,23(3):278-82.

American Association of Endodontists. Prescription for the future. Responsible use of antibiotics in endodontic therapy. 1999. Disponível em: <http://www.aae.org>. Acesso em: 29/11/09.

Andrade ED, Volpato MC, Ranali J. Pacientes que requerem cuidados adicionais. In: ANDRADE ED. Terapêutica medicamentosa em Odontologia. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006.

Bergenholtz G, Crawford JJ. Endodontic microbiology. In: Walton RE, Torabinejad M. Principles and practice of endodontics. 1. ed. Philadelphia, 1989.

Consolaro A. Alterações pulpares. In: Leonardo MR, Leal Jm. Endodontia: tratamento de canais radiculares. 3. ed. São Paulo: Médica Panamericana, 1998.

Consolaro A, Ribeiro FC. Periapicopatias. In: Leonardo MR, Leal JM. Endodontia: tratamento de canais radiculares. 3. ed. São Paulo: Médica Panamericana, 1998.

Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Malmgren B, Barnett F, Bourguignon C, Diangelis A, Hicks L, Sigurdsson A, Trope M, Tsukiboshi M, Von Arx T. Guidelines for the management of traumatic dental injuries. II. Avulsion of permanent teeth. Dental Traumatology 2007;23:130-6.

Grand HA. Antibiotics in endodontics: therapeutic considerations. Alpha Omegan 1997;90:64-72.

Jacinto RC, Montagner F, Signoretti FG, Almeida GC, Gomes BP. Frequency, microbial interactions, and antimicrobial susceptibility of Fusobacterium nucleatum and Fusobacterium necrophorum isolated from primary endodontic infections. Journal of Endodontics 2008;34:1451-6.

Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 2000;90:600-8.

Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, Yamamoto E, Karasawa T. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. Oral Microbiology Immunology 2007;22:285-8.

Leal JM. Seleção de casos para o tratamento de canais radiculares. In: Leonardo MR, Leal JM. Endodontia: Tratamento de canais radiculares. 3. ed. São Paulo: Médica Panamericana, 1998.

Longman LP, Preston AJ, Martin MV, Wilson NHF. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. Journal of Dentistry 2000;28:539-48.

Lopes HP, Siqueira Jr, Elias CN. Retratamento endodôntico. In: Lopes HP, Siqueira Jr. JF. Endodontia – Biologia e Técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999b.

Pallasch T. Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. Periodontology 2000, 1996;10:5-11.

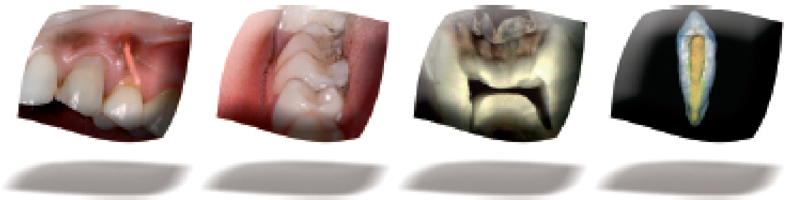
Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. Periodontology 2000, 1996;10:107-38.

Rosenblatt JE, Brook I. Clinical relevance of susceptibility testing of anaerobic bacteria. Clinical Infectious Diseases 1993;16(4):446-8.

Soares IJ, Goldberg F. Endodontia: Técnica e Fundamentos. 1. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001.

Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. Journal of the American Dental Association 2000;131:366-74.

Vier-Pelisser; Garbin RP, Só MVR, Marca C, Pelisser A. Medicações intracanal e sistêmica preconizadas nas faculdades de Odontologia brasileiras para o tratamento de urgência do abscesso periapical agudo. Revista Odonto Ciência 2008;23(3):278-82.



7
Uso de Antibióticos Tópicos

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino e Gabriela Bülow Martins

O controle microbiano em Endodontia representa um desafio na solução de infecções refratárias quando procedimentos químicos e cirúrgicos não conduzem ao controle da infecção, embora, na maioria dos casos, o preparo químico-mecânico seja eficaz na obtenção do sucesso clínico e reparo dos tecidos periapicais. Diversos agentes antimicrobianos tópicos têm sido empregados para eliminar as bactérias e produtos bacterianos do sistema de canais radiculares. Esses agentes são utilizados principalmente como irrigantes durante a instrumentação dos canais radiculares; e pastas, géis ou cimentos impregnados atuam como medicação temporária entre as sessões clínicas.

É constante a busca por um agente antimicrobiano com amplo espectro de ação e relativamente não tóxico. Sob essa perspectiva, antibióticos são historicamente atraentes devido à sua ação antibacteriana e seu baixo grau de toxicidade às células de mamíferos.

Segundo relato de Leonardo e Leal (1998), Adams foi quem sugeriu pela primeira vez, em 1944, a aplicação tópica da penicilina em Endodontia, fato esse que gerou grande controvérsia dentro da especialidade.

Entretanto, a primeira descrição de uso local de um antibiótico no tratamento endodôntico data de 1951. Grossman (1951) utilizou uma pasta poliantibiótica conhecida como PBSC (em português, sigla para penicilina, bacitracina, estreptomicina e caprilato de sódio respectivamente). Essa pasta continha penicilina contra organismos Gram-positivos; bacitracina contra cepas resistentes à penicilina; estreptomicina contra organismos Gram-negativos; e caprilato de sódio contra leveduras, todos suspensos em veículo de silicone. Posteriormente, a nistatina substituiu o caprilato de sódio como um agente antifúngico similar.

Em 1959, Zerlotti enumerou uma série de perigos e desvantagens, citadas por Sommer e Knighton, atribuídos ao uso dos antibióticos tópicos na Endodontia. Foram citados, entre outros, o risco de provocar reações alérgicas, possibilitar a seleção de bactérias resistentes e facilitar o crescimento de fungos.

Para Leonardo e Leal (1998), os antibióticos não são superiores aos antissépticos comuns se empregados como medicação intracanal entre as sessões da terapia endodôntica.

Da mesma maneira, Longman *et al.* (2000) esclarecem que não há evidências científicas suficientes apoiando o uso de antibióticos tópicos no tratamento endodôntico. Os autores afirmam que o limitado espectro de atividade dos preparados disponíveis, o potencial de desenvolvimento de resistência bacteriana, o risco de provocar hipersensibilidade e o potencial de mascarar os fatores etiológicos limitam sua utilidade clínica.

Entretanto, Fouad (2002) relata que a aplicação tópica de antibióticos poderia fornecer propriedades antimicrobianas em doses suficientes e pelo tempo necessário, sem os indesejáveis efeitos colaterais sistêmicos. Além do mais, a aplicação local ofereceria presença concentrada da medicação, implicando maior eficácia na eliminação bacteriana. Allard (1989) e Wang *et al.* (1988) contrapõem esse argumento, afirmando que estudos com modelos animais demonstram a ocorrência de difusão de antibióticos administrados por via sistêmica para o interior do sistema de canais radiculares.

Segundo Mohammadi (2009), o risco de efeitos adversos e a ineficácia de antibióticos sistêmicos em dentes

com polpas necrosadas ratificam a aplicação local como o modo mais eficaz de disponibilizar antibióticos aos canais radiculares infectados.

Abbott, Hume e Pearman (1990) salientaram que alguns antibióticos atuam durante o ciclo reprodutivo das células bacterianas e, portanto, não são adequados para a utilização a curto prazo como irrigantes. Contudo, Haznedaroglu e Ersev (2001) afirmam que o uso de certos antibióticos, como a tetraciclina, pode apresentar benefícios como solução irrigadora, removendo a *smear layer* e possibilitando melhor limpeza do sistema de canais radiculares. No entanto, percebe-se que os antibióticos têm sido usados, na maioria das vezes, como medicação temporária.

Em Endodontia, agentes antimicrobianos são usados topicamente devido à ausência de irrigação sanguínea no sistema de canais radiculares durante a terapia. Certos casos clínicos não respondem ao protocolo tradicional usado no tratamento endodôntico e muitas das dificuldades enfrentadas estão relacionadas às características anatômicas do sistema de canais radiculares, à resistência aos agentes antimicrobianos e à presença de biofilme apical. Nos casos de resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos, a combinação de diferentes agentes ou o uso de medicações alternativas são sugeridos para aumentar o espectro de ação do medicamento e, particularmente, tornar possível sua atuação sobre os microrganismos anaeróbios facultativos.

Os antibióticos tópicos utilizados como medicação intracanal estão geralmente associados a diferentes veículos no intuito de preencher completamente o canal radicular. Porém, quando se utiliza veículo aquoso, a permanência da medicação no interior dos canais radiculares, bem como seu tempo de ação, é limitada, visto que a medicação mantém contato com o fluido periodontal-periapical saudável ou contaminado. Esses fluidos rapidamente diluem a medicação, e o canal radicular torna-se clinicamente vazio entre as sessões clínicas. O veículo associado ao agente antimicrobiano tem estreita relação com seu tempo de ação e com a penetração da medicação no sistema de canais radiculares, bem como com a dissociação do princípio ativo do fármaco.

Entre as medicações intracanais disponíveis na Endodontia, o hidróxido de cálcio é a mais utilizada devido à sua comprovada atividade antibacteriana e sua capacidade de promover apicificação. Seu principal mecanismo de ação baseia-se na elevação do pH do meio, impedindo a sobrevivência de alguns microrganismos. No entanto, existem algumas cepas que são resistentes ao uso desse medicamento devido à capacidade microbiana de permanecer em uma fase latente, com baixa taxa metabólica, durante um longo período. Mudanças ambientais, como infiltração coronária, podem levar à ativação e consequente proliferação desses microrganismos. Frente a isso, associações de agentes antimicrobianos têm sido propostas com o objetivo de aumentar o espectro de ação e combater a infecção persistente.

A associação de hidróxido de cálcio com clorexidina (Figuras 7.1A-D) e várias combinações de antibióticos (um exemplo é a combinação de ciprofloxacina e metronidazol) têm sido utilizadas e pesquisadas na literatura. A ciprofloxacina é um fármaco bactericida que atua bloqueando a replicação do DNA bacteriano, e o metronidazol tem toxicidade seletiva tanto para bactérias anaeróbias como para parasitas.

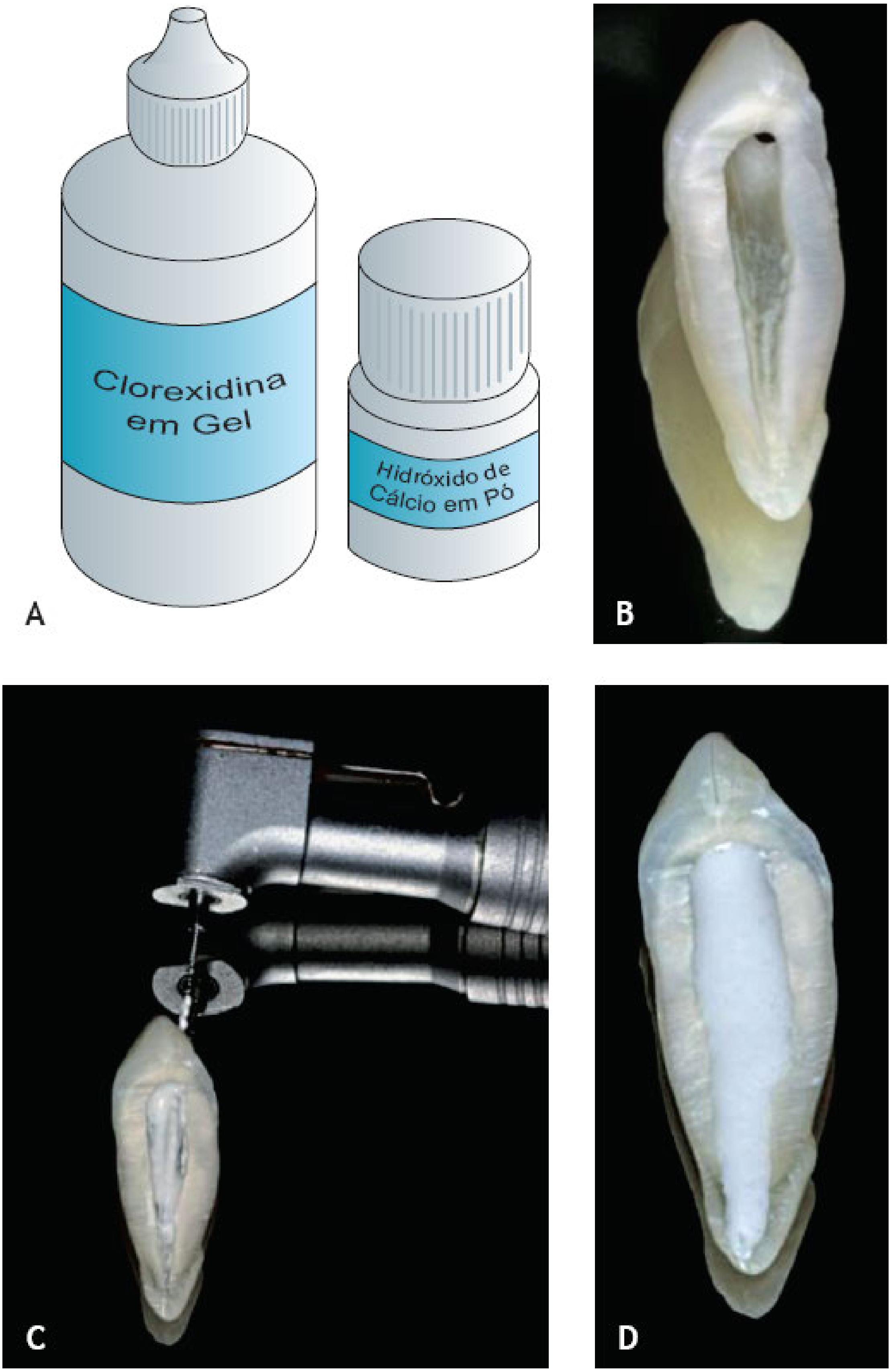


Figura 7.1 Associação de hidróxido de cálcio e clorexidina como medicação intracanal, com utilização de lêntulo. **A.** Clorexidina em gel e hidróxido de cálcio em pó. **B.** Dente seccionado longitudinalmente ilustrando o canal radicular. **C.** Inserção da pasta com o uso da lêntulo. **D.** Canal radicular preenchido com a medicação intracanal.

Pallotta *et al.* (2007) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a ação de quatro medicamentos prescritos em Endodontia (iodofórmio; hidróxido de cálcio; iodeto de potássio iodo (IKI); e a associação da ciprofloxacina, metronidazol e hidróxido de cálcio) para debelar quatro espécies de bactérias diferentes (*Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis* e *Bacteroides fragilis*) por determinação da sua concentração inibitória mínima (CIM). Essas bactérias são caracterizadas pela grande resistência a medicamentos antibacterianos, quer pela sua resistência natural, quer pelo desenvolvimento dos mecanismos de defesa contra as diferentes respostas do hospedeiro. A associação de hidróxido de cálcio, ciprofloxacina e metronidazol apresentou os

melhores resultados contra as quatro espécies bacterianas avaliadas. A ação antibacteriana dessa associação foi semelhante à ação do iodofórmio contra *S. aureus* e *B. fragilis,* e à acão do IKI contra *E. faecalis.* O hidróxido de cálcio apresentou CIM para *E. faecalis* próxima à do iodofórmio e superior contra todas as espécies bacterianas, exceto contra a espécie *S. aureus*. Os autores ainda afirmam que os resultados foram obtidos *in vitro* e não podem ser diretamente relacionados à situação clínica, especialmente no que diz respeito à associação de medicamentos, visto que eles podem interagir com uma microbiota bacteriana mista, como a de um canal radicular infectado.

Do mesmo modo, Carreira *et al.* (2007) avaliaram a ação antimicrobiana do metronidazol e da ciprofloxacina e os veículos polietilenoglicol e natrosol, com diferentes associações e concentrações. A CIM foi determinada mediante método de diluição em ágar. Os microrganismos testados foram *Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Candida tropicalis* e *Candida albicans*. As bactérias foram sensíveis à ciprofloxacina, enquanto os fungos foram resistentes a ela. Todos os microrganismos testados foram resistentes ao metronidazol. Considerando-se os veículos, o polietilenoglicol se mostrou mais eficaz na inibição microbiana. A associação de ciprofloxacina/polietilenoglicol provocou aumento do efeito antimicrobiano, sendo que ciprofloxacina/natrosol obteve aumento parcial dos efeitos antimicrobianos dos produtos, apresentando também efeitos contra espécies de *Candida.* A associação de metronidazol com polietilenoglicol inibiu todas as cepas microbianas com baixas concentrações do agente antimicrobiano, bem como baixos percentuais de polietilenoglicol. A maioria das cepas permaneceu resistente à ação da associação de metronidazol com natrosol. A associação de ciprofloxacina com metronidazol apresentou menor CIM para as bactérias do que a ciprofloxacina, exceto contra *Escherichia coli.*

No estudo referido acima, o veículo polietilenoglicol, adicionado a todas as formulações, auxiliou na eliminação das bactérias com menor concentração de agentes antimicrobianos. A associação de ciprofloxacina/metronidazol/polietilenoglicol apresentou desempenho equivalente ou inferior à associação ciprofloxacina/polietilenoglicol. Os autores concluíram que a ciprofloxacina apresentou ação antimicrobiana contra todas as cepas testadas, sendo de caráter sinérgico a sua associação com metronidazol. Os autores afirmaram também que o veículo polietilenoglicol proporcionou efeito antimicrobiano e que a ciprofloxacina associada com polietilenoglicol foi a combinação mais eficaz para redução das bactérias e leveduras testadas.

A infecção do sistema de canais radiculares é considerada uma infecção polimicrobiana, constituída por bactérias aeróbias, anaeróbias, fungos e vírus. Devido à complexidade da infecção dos canais radiculares, é pouco provável que a utilização isolada de qualquer antibiótico possa resultar em desinfecção efetiva. O mais provável é que uma combinação seja necessária para enfrentar as diversas microbiotas encontradas nessas infecções. Assim, a combinação citada na literatura que parece ser mais promissora e que tem mostrado eficácia contra os patógenos comumente encontrados no interior do sistema de canais radiculares inclui metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (Figuras 7.2A-D).

Sato *et al.* (1996) verificaram, *in situ,* a capacidade da combinação de ciprofloxacina, metronidazol e minociclina (50 μg/mℓ de cada) em debelar as bactérias localizadas nas camadas mais profundas da dentina infectada de dentes com necrose pulpar. Nenhuma bactéria foi recuperada da dentina infectada das paredes dos canais nas primeiras 24 h após a aplicação da combinação dos fármacos no canal radicular, exceto em um caso no qual algumas bactérias foram isoladas. Com base nesses resultados, os autores afirmaram que há penetração dentinária e eficácia antibacteriana na combinação dos fármacos em relação às bactérias que infectam a dentina da parede do canal radicular.

Hoshino *et al.* (1996) também avaliaram o efeito antibacteriano da mistura de metronidazol, ciprofloxacina e minociclina, com e sem a adição de rifampicina, frente a bactérias da dentina infectada de paredes de canais radiculares. A eficácia foi determinada também contra as bactérias da cárie de dentina e polpa infectada. Essa eficácia foi estimada *in vitro* por medição da recuperação bacteriana em placas contendo BHI-ágar com sangue na presença ou ausência da combinação de fármacos. As bactérias que variaram em número de 10^2 a 10^6 ocorreram nas amostras de dentina radicular infectada (27 casos). No entanto, nenhuma bactéria foi recuperada a partir de amostras na presença da combinação de fármacos em concentrações de 25 μg/mℓ cada. Os respectivos fármacos (metronidazol, ciprofloxacina e minociclina), quando sozinhos (10, 25, 50 e 75 μg/mℓ), diminuíram substancialmente o crescimento bacteriano, mas não conseguiram eliminar todas as bactérias. Bactérias isoladas a partir de polpas de dentina cariada (25 casos) e infectada (12 casos) foram também sensíveis à combinação dos fármacos. Os autores afirmaram que esses resultados podem indicar que a eficácia bactericida da combinação dos fármacos é suficientemente potente para a erradicação de bactérias da dentina infectada de canais radiculares.

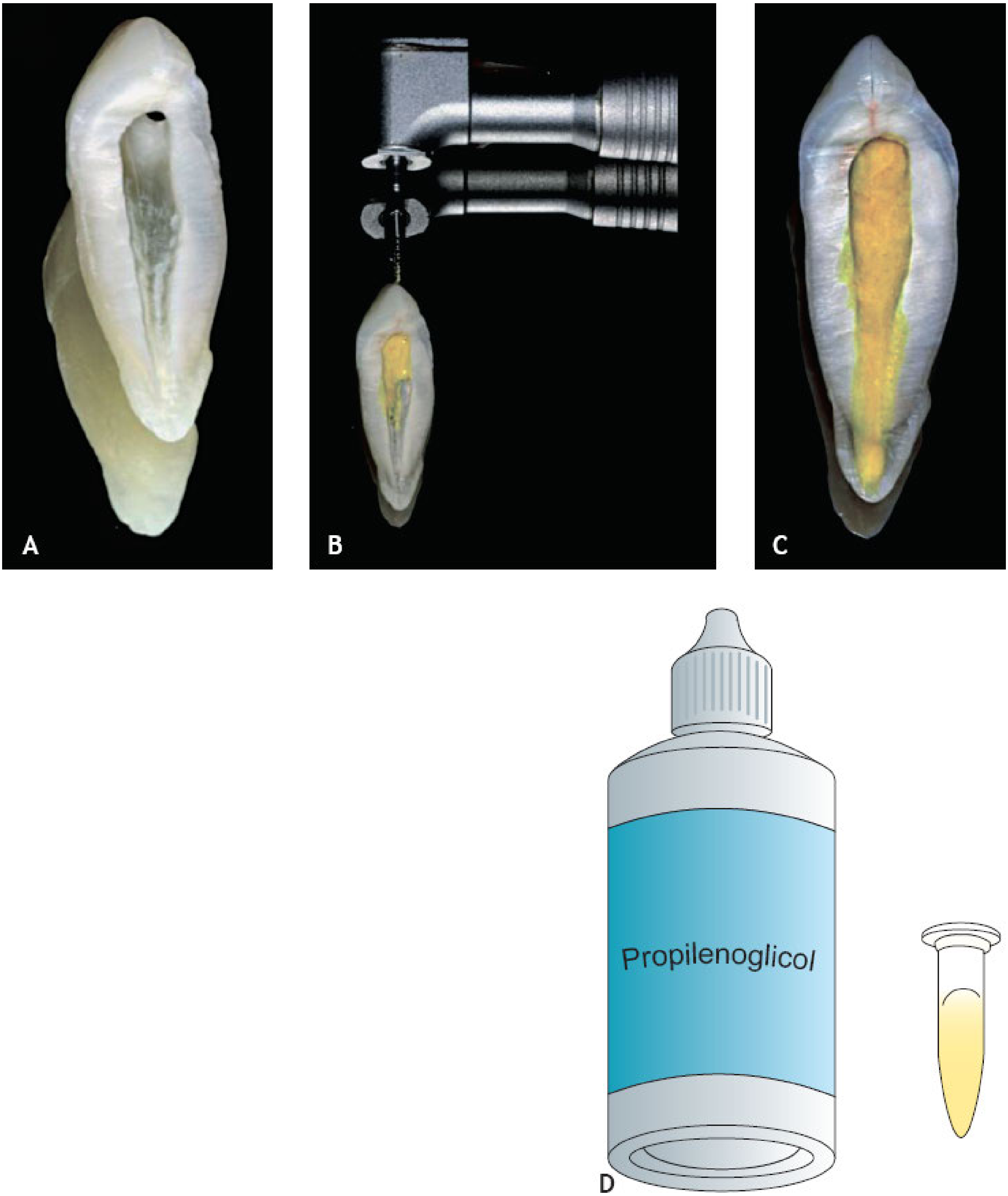


Figura 7.2 Esquema ilustrando a utilização da pasta tripla antibiótica associando ciprofloxacina, metronidazol e minociclina como medicação intracanal. Estas são retiradas de suas cápsulas e colocadas em um *eppendorf* estéril. O pó dos antibióticos é manipulado com o veículo propilenoglicol e a pasta é levada ao interior do canal radicular com auxílio de uma lêntulo. **A.** Dente seccionado longitudinalmente ilustrando o canal radicular. **B.** Inserção da pasta com a lêntulo. **C.** Canal radicular preenchido com a medicação intracanal. **D.** Frasco de veículo propilenoglicol e *eppendorf* com as medicações trituradas prontas para uso como medicação intracanal.

Essa mesma combinação de antibióticos foi utilizada no caso relatado por Iwaya, Kawa e Kubota (2001), bem como por Banchs e Trope (2004), os quais demonstraram a desinfecção e revascularização de um dente com rizogênese incompleta e periodontite apical. No entanto, Windley *et al.* (2005) questionaram se as concentrações utilizadas nesses estudos seriam adequadas *in vivo*. Afirmaram que o ambiente de um dente jovem *in vivo* apresenta muitos desafios para a desinfecção do canal radicular e que o ápice aberto favorece a difusão da pasta antibiótica,

devido à atuação dos líquidos periapicais presentes. Os autores utilizaram a concentração de 20 μg/mℓ e concluíram que a combinação de antibióticos foi eficaz na desinfecção de dentes com rizogênese incompleta e periodontite apical.

Quando um canal radicular encontra-se infectado, o potencial para a revascularização torna-se inviável. Contudo, se um ambiente adequado pode ser obtido, com ausência de infecção intracanal e presença de uma substância que propicie o crescimento interno (invaginação apical) de tecido no canal radicular, a regeneração pode ser alcançada. Considerando a afirmação de Peters (2004) de que, devido à complexa anatomia interna dos dentes, muitas superfícies dentinárias permanecem intocadas, mesmo após criterioso preparo químico-mecânico dos canais radiculares, é justificado utilizar um medicamento intracanal que potencialize o processo de desinfecção do sistema de canais radiculares. Entretanto, o hidróxido de cálcio, quando aplicado para redução bacteriana, preenche o espaço intracanal e inicia uma resposta nos tecidos duros apicais do dente, não possibilitando, assim, a revascularização. Todavia, a mistura de ciprofloxacina, metronidazol e minociclina tem se mostrado eficaz na eliminação de patógenos endodônticos *in vitro* por Hoshino *et al.* (1996) e *in situ* por Sato *et al.* (1996), e, segundo relatos na literatura, pode propiciar condições para ocorrência da revascularização, como observado nos trabalhos de Windley *et al.* (2005) e Ding *et al.* (2009), entre outros. Assim, Windley *et al.* (2005), com o objetivo de determinar a eficácia bactericida da pasta antibiótica de ciprofloxacina, minociclina e metronidazol na desinfecção de dentes com rizogênese incompleta de cães com periodontite apical, utilizaram a pasta tripla como medicação intracanal (20 μg de cada medicamento) por 2 semanas. Foram realizadas coletas nos canais radiculares antes (S1) e depois (S2) da irrigação com hipoclorito de sódio (NaOCl) 1,25% e após o uso da preparação com a pasta tripla antibiótica (S3). Na coleta S1, 100% das amostras de cultura foram positivas para bactérias; na S2, 10% das amostras de cultura estavam livres de bactérias; e na S3 70% das amostras de cultura estavam livres de bactérias. Os autores afirmaram que esses resultados indicam a eficácia da pasta tripla antibiótica na desinfecção de dentes com rizogênese incompleta e periodontite apical.

Na apicificação dos canais radiculares, o hidróxido de cálcio tem grande importância. Entretanto, esse composto apresenta várias desvantagens nessa terapia, incluindo a variação do tempo de tratamento, a dificuldade no controle da consulta de retorno do paciente e o aumento do risco de fratura do dente após a colocação da medicação intracanal por longos períodos de tempo. Embora o ápice aberto possa ser "fechado" por uma barreira calcificada, a apicificação não promove a continuação do desenvolvimento da raiz. Mesmo com a inexistência de protocolos padronizados de tratamento endodôntico de regeneração, como observado na literatura, muitos casos têm demonstrado resultados favoráveis, com evidência radiográfica de desenvolvimento contínuo do complexo dentinopulpar e ausência de sintomas clínicos.

No estudo retrospectivo de Bose, Nummikoski e Hargreaves (2009), os autores utilizaram radiografias coletadas de 54 casos clínicos, publicados e não publicados, de regeneração endodôntica e 40 casos controles (20 de apicificação e 20 de tratamentos endodônticos não cirúrgicos). Utilizaram para a avaliação das radiografias um programa de imagens geométricas (*NIH ImageJ com TurboReg plug-in*) a fim de minimizar potenciais diferenças de angulação entre as imagens pré-operatória e de proservação, bem como calcular o desenvolvimento continuado do comprimento da raiz e da espessura da parede dentinária. Dos 54 casos de regeneração, 48 (89%) apresentaram radiografias de orientação suficientemente semelhantes para possibilitar a análise. Os resultados mostraram que o tratamento endodôntico com pasta tripla antibiótica produziu aumentos significativos no comprimento da raiz, em relação ao controle, e diferenças significativas na espessura da parede da raiz. Concluíram que a pasta tripla antibiótica, quando utilizada como medicação intracanal em dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar, pode ajudar a promover o desenvolvimento do complexo dentinopulpar.

Em outro estudo clínico, publicado em 2009, foi avaliado o efeito da revascularização pulpar em dentes com rizogênese incompleta e periodontite apical de 20 pacientes. Ding *et al.* (2009) utilizaram a pasta tripla antibiótica de ciprofloxacina, metronidazol e minociclina por uma semana. Seis pacientes apresentaram dor ou falha para induzir o sangramento após a desinfecção do canal radicular. Os autores sugerem que o possível motivo tenha sido o insatisfatório preparo químico-mecânico durante a terapia, não obtendo, assim, o controle adequado da infecção. Outros três pacientes não compareceram a nenhum *recall.* Os demais apresentaram desenvolvimento radicular completo, com resposta positiva da polpa aos testes de sensibilidade. Os autores concluíram que, em casos selecionados, a revascularização pode ser eficaz em dentes permanentes com rizogênese incompleta e periodontite apical. Afirmaram ainda que essa modalidade de tratamento deve ser preferível ao tratamento de apicificação tradicional. No entanto, a cooperação do paciente é fundamental para alcançar o sucesso clínico.

Embora os mecanismos precisos e a obtenção dos resultados ainda estejam em andamento, há um número

crescente de estudos que mostram a regeneração/revascularização de dentes permanentes com rizogênese incompleta como uma opção de tratamento para restaurar o desenvolvimento radicular e fechamento apical. Pesquisadores como Hoshino *et al.* e Sato *et al.* (1996) têm investigado extensivamente a pasta tripla de antibióticos para a desinfecção dos canais radiculares, a qual é considerada uma das mais importantes alternativas para o sucesso de tais casos. A eficácia dessa combinação também já foi comprovada em estudo animal desenvolvido por Windley *et al.* (2005), entretanto as desvantagens dessa mistura não são bem conhecidas. Entre os componentes da mistura, a minociclina pode induzir a alteração de cor dos dentes após longo período de uso, como mostram os trabalhos de Dodd *et al.* (1998), Cheek e Heymann (1999), Mckenna *et al.* (1999) e Tredwin, Scully e Bagan-Sebastian (2005). A pasta Ledermix®, pesquisada por Kim, Abbott e Macginley (2000), também pode causar alteração na coloração dentária. Tal efeito seria ocasionado pelo antibiótico demeclociclina, um derivado da tetraciclina, existente na composição da pasta. Ledermix® é composta por um corticosteroide (acetonido de triancinolona) associado a um antibiótico (demeclociclina) e tem sido recomendada como medicação intracanal devido à sua comprovada atividade anti-inflamatória; em casos graves de injúrias traumáticas da dentição, desempenha a função de retardar o processo de reabsorção dental.

Em 2010, Kim *et al.* publicaram um relato de caso relacionando alteração da cor dental ao uso da pasta tripla antibiótica (ciprofloxacina, metronidazol e minociclina) como medicação intracanal em dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar, na tentativa de desinfectar os canais radiculares para uma possível revascularização. Em uma menina de 7 anos de idade, seis semanas após a colocação da pasta antibiótica, o dente apresentou coloração escurecida. Os autores realizaram um experimento *in vitro* com dentes humanos extraídos, para determinar qual dos três antibióticos contidos na pasta foi responsável pela alteração de cor dentária. Em seguida, outro experimento foi feito para examinar se um agente de união poderia impedir ou reduzir essa alteração de cor. Com auxílio de um colorímetro, os autores constataram que somente a minociclina provocou alteração da cor dental, e o agente de união dentinária reduziu a intensidade, mas não impediu o manchamento dentário. Ressaltaram que deve haver preocupação em relação a possíveis problemas estéticos relacionados à cor do elemento dentário quando se empregam medicações intracanais com antibióticos, especialmente a minociclina. Tais efeitos podem ser minimizados se a colocação da medicação restringir-se ao nível subgengival.

Outra substância muito utilizada na Endodontia como medicação intracanal em casos de polpa viva, nos quais o tratamento é a biopulpectomia e que por algum motivo não é possível o término da terapia em sessão única, bem como nos tratamentos conservadores da polpa, como a pulpotomia, é a associação de costicosteroide e antibiótico com o nome comercial de Otosporin® (Figuras 7.3A e B). A função do medicamento nessa circunstância é basicamente prevenir a contaminação do sistema de canais radiculares e modular o processo inflamatório do remanescente pulpar em níveis aceitáveis para o organismo, uma vez que constitui papel fundamental no processo de reparo. Assim, o Otosporin® é uma suspensão otológica composta pelos antibióticos neomicina e polimixina B e por hidrocortisona. A neomicina, produzida por fermentação de *Streptomyces fradiae,* exerce atividade antibacteriana contra organismos Gram-negativos pela inibição da síntese de proteína, não é ativa contra *Pseudomonas aeruginosa* e pode favorecer o desenvolvimento de cepas resistentes de bactérias Gram-negativas; não se espera que Otosporin® seja ativo contra estreptococos. A polimixina B, um dos componentes de um grupo de polipeptídeos aparentados isolados de culturas de cepas de *Bacillus polymyxa,* exerce seu efeito bactericida por interagir com componentes fosfolipídicos nas membranas citoplasmáticas de bactérias sensíveis, afetando a integridade osmótica da membrana celular e alterando sua permeabilidade, o que acarreta o extravasamento do conteúdo celular. É usada na forma de sulfato e tem atividade apenas contra microrganismos Gram-negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa,* além de *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter aerogenes.*

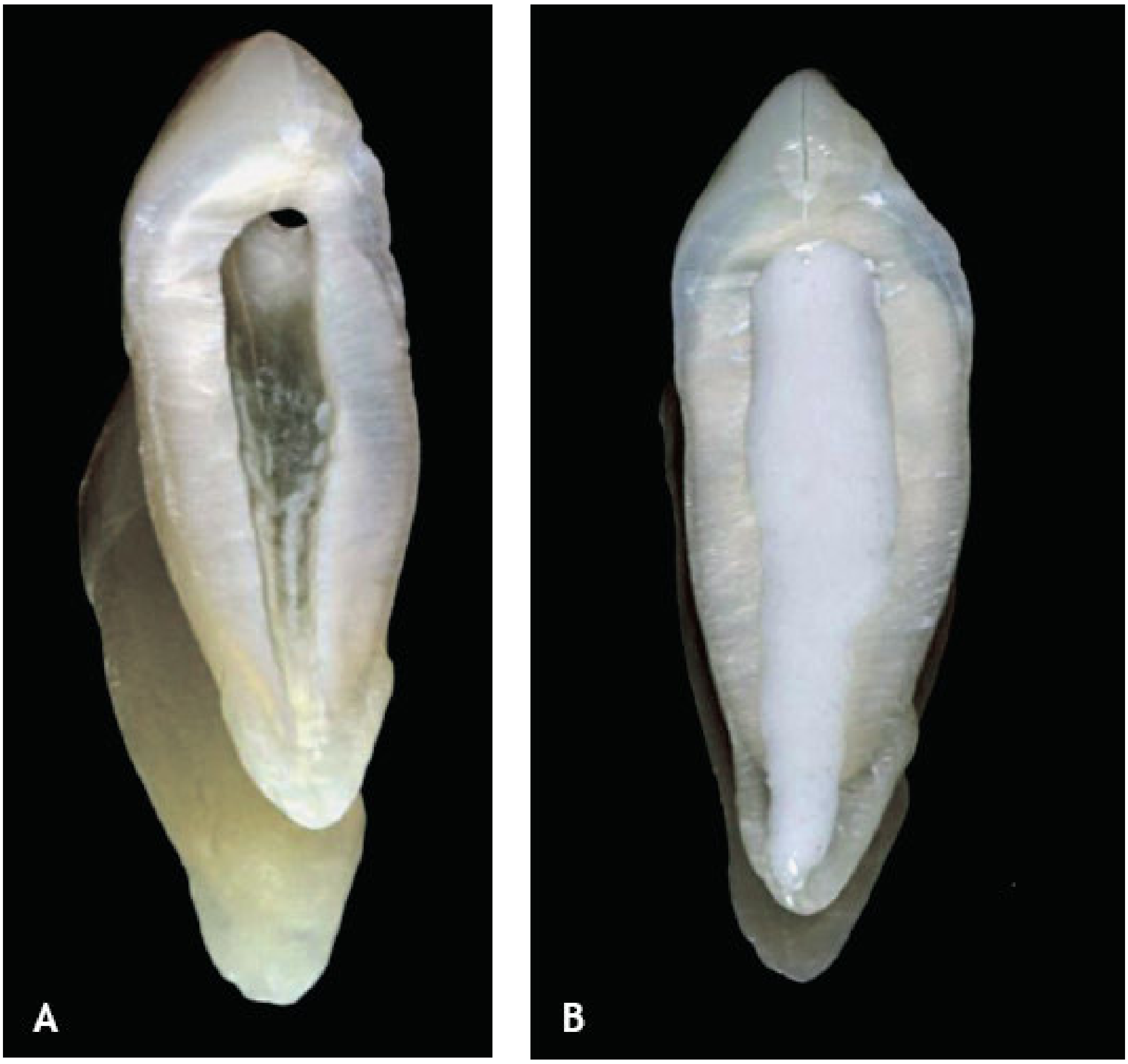


Figura 7.3 Preenchimento total do canal radicular com Otosporin®. **A.** Dente seccionado longitudinalmente para ilustrar o canal radicular. **B.** Canal radicular preenchido com a medicação intracanal.

Como medicação intracanal, o Otosporin® deve estar em contato direto com o remanescente pulpar ou periodontal para que possa exercer sua função adequadamente. O preenchimento do canal radicular pela medicação intracanal deve ser realizado com agulha de fino calibre em uma seringa carpule e a medicação deve ser acondicionada em tubetes de anestésico vazios e esterilizados, devidamente identificados (atenção para a identificação e local de acondicionamento). Segundo Holland *et al.* (1981), o Otosporin® pode ser mantido em posição no canal radicular com o auxílio de cones de papel absorvente estéril por 7 dias.

Outra maneira de uso do Otosporin® é no procedimento de pulpotomia, muito indicado em saúde pública como alternativa para casos de indicação de tratamentos endodônticos ou exodontias em dentes com polpa viva. A implantação do tratamento conservador pulpar não requer investimento de alto custo, apresenta boa margem de sucesso e a técnica é de fácil execução. Esse tratamento consiste na remoção do tecido pulpar com alterações inflamatórias ou degenerativas, deixando intacto o tecido vivo restante, que deve ser coberto com um agente de capeamento pulpar para promover a cicatrização no local da amputação ou um agente para fixar o tecido subjacente. Entretanto, salienta-se que é fundamental para o sucesso desse procedimento que ele seja realizado em campo estéril e asséptico, visto que está fadado ao insucesso caso esses cuidados não sejam minuciosamente respeitados. Teixeira e Tancredo (1994) verificaram o sucesso clínico e radiográfico após pulpotomia e proteção do remanescente pulpar, valendo-se de Otosporin® e sua posterior substituição por uma pasta de hidróxido de cálcio com água destilada. Na interpretação radiográfica os autores se preocuparam com dois aspectos fundamentais: primeiro, a ausência de lesões periapicais e consequente integridade da lâmina dura; segundo, a presença da ponte de dentina que normalmente se forma a poucos milímetros da entrada dos canais radiculares. Concluíram que a aplicação de Otosporin® por 10 min e posterior substituição pela pasta de hidróxido de cálcio mostrou ser um método eficiente. Assim, seguindo a linha de pensamento da importância social da pulpotomia, Giansante, em 1998, ressalta que esse tratamento oferece condições de preservar com vitalidade a polpa radicular de um dente que poderia ser condenado à exodontia por falta de tratamento conservador em locais em que, ainda nos dias de hoje,

não existe a possibilidade de se executar um tratamento endodôntico por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS).

Estudos são também desenvolvidos para avaliar a associação do Otosporin® ao hidróxido de cálcio, buscando aumentar a efetividade do hidróxido de cálcio por meio da ação antimicrobiana. Estrela *et al.* (2001), com o objetivo de determinar a influência dos veículos utilizados com o hidróxido de cálcio, estudaram a associação dele ao Otosporin® e a outros veículos contra diversos microrganismos nos períodos de 1 min, 48 h, 72 h e 7 dias. Verificaram que o efeito antimicrobiano ocorreu a partir de 48 h e que a ação antimicrobiana do hidróxido de cálcio não foi influenciada por qualquer um dos veículos, afastando a possibilidade de que eles pudessem desempenhar um papel de apoio no processo antimicrobiano.

Estudos que avaliam a ação do Otosporin® no interior do canal radicular e em contato com o coto pulpoperiodontal têm embasamento nos trabalhos publicados por Holland *et al.* (1980, 1981) e Souza *et al.* (1981), os quais observaram que esse medicamento oferece as vantagens de não ser irritante, preservar a vitalidade do coto pulpar e controlar a intensidade e a extensão do processo inflamatório que decorre do ato operatório da pulpectomia. Em 2008, Marion avaliou, *in vivo,* o processo de reparo de dentes de cães após biopulpectomia e obturação dos canais radiculares com SealapexTM® ou agregado trióxido mineral (MTA, do inglês, *mineral trioxide aggregate*) manipulado com propilenoglicol associados ao emprego ou não de um curativo de Otosporin®. Foram utilizadas 40 raízes de incisivos e pré-molares de cães adultos jovens, fêmeas, da mesma ninhada e sem raça definida, com idade média próxima a 2 anos. Os dentes foram preparados biomecanicamente e, em seguida, foi efetuado o arrombamento da barreira cementária apical até a lima K 25, dando origem ao forame principal. Com a finalidade de possibilitar a neoformação de um coto pulpar, por meio da invaginação de um tecido conjuntivo periodontal pelo forame, 20 canais receberam o curativo de demora com Otosporin® por 7 dias. Cada canal foi, então, obturado pela técnica da condensação lateral com cones de guta-percha e um dos materiais estudados. Os demais canais foram obturados em sessão única, utilizando-se a mesma técnica de obturação e cada um dos materiais, sem a aplicação do curativo de Otosporin®. Decorridos 90 dias, obtiveram como resultado que o curativo de Otosporin® favoreceu o processo de reparo independentemente dos cimentos utilizados ($p = 0{,}03$), influenciando de modo positivo a ação do MTA manipulado com propilenoglicol e SealapexTM® de formulação atual.

Observa-se que o grande desenvolvimento técnico e científico da Endodontia trouxe novas concepções e maneiras de realizar a terapia endodôntica. Hoje, há amplo conhecimento a respeito de todos os aspectos que envolvem essa terapia e, muito além das questões técnicas, há compreensão a respeito das respostas teciduais que são obtidas por meio dela. Assim, estudos com células-tronco na Odontologia têm sido iniciados frente à regeneração tecidual, reversão nos quadros de pulpites e neoformação óssea, entre eles estudos avaliando substâncias utilizadas como medicação intracanal. Miura *et al.* (2010) avaliaram a toxicidade de materiais endodônticos em células-tronco de polpa de dente humano e concluíram que o hidróxido de cálcio e o Otosporin® foram os medicamentos menos tóxicos para as DPSC (Dental Pulp Stem Cells), enquanto o paramonoclorofenol canforado e o formocresol foram letais em todas as concentrações. Trabalhos retrospectivos, como o de Hidalgo *et al.* (1999), avaliaram a biocompatibilidade de materiais utilizados como curativo de demora em Endodontia mediante tolerância tecidual. Os fármacos foram colocados na forma concentrada em contato direto com a córnea de coelhos. Foi observada resposta inflamatória intensa quando utilizados o paramonoclorofenol canforado e o formocresol em comparação com o hidróxido de cálcio e o Otosporin®, que apresentaram melhor biocompatibilidade. O Otosporin® apresentou baixo percentual de toxicidade nas duas menores concentrações, porém em sua maior concentração houve 100% de toxicidade, o que instiga a busca pela minimização desse efeito tóxico sem a perda da sua eficácia clínica.

Diante do contexto exposto, concluiu-se que o antibiótico na forma tópica ou como medicação intracanal tem espaço na Endodontia, contudo em casos selecionados e em condições bem peculiares. Vale ressaltar que a seleção dos antimicrobianos deve ser baseada no mais atualizado conhecimento microbiológico e farmacológico com evidências científicas concretas, posto que se trata ainda de um tema que levanta muitas controvérsias.

Referências bibliográficas

Abbott PV, Hume WR, Pearman JW. Antibiotics and endodontics. Aust Dent J. 1990;35(1):50-60.

Allard U. Antibiotics in exudate from periapical lesions in dogs. Endod Dent Traumatol 1989;5:287-91.

Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment

protocol? J Endod 2004;30:196-200.

Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. J Endod 2009;35:1343-9.

Carreira CM, Santos SS, Jorge AO, Lage-Marques JL. Antimicrobial effect of intracanal substances. J Appl Oral Sci 2007;15:453-8.

Cheek CC, Heymann HO. Dental and oral discolorations associated with minocycline and other tetracycline analogs. J Esthet Dent 1999;11:43-8.

Ding RY, Cheung GS, Chen J, yin XZ, Wang QQ, Zhang CF. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. J Endod 2009;35:745-9.

Dodd MA, Dole EJ, Troutman WG, Bennahum DA. Minocycline-associated tooth staining. Ann Pharmacother 1998;32:887-9.

Estrela C, Bammann LL, Pimenta FC, Pécora JD. Antibacterial effect of Ca(OH)2 pastes. International Endodontic Journal 2001;34:341-5.

Fouad AF. Are antibiotics effective for endodontic pain. Endodontic Topics 2002;3:52-66.

Giansante JS. Avaliação da técnica da pulpotomia nos serviços odontológicos dos municípios da região administrativa da DIR-VI (SUS) de Araçatuba e projeto de capacitação dos profissionais envolvidos nesse serviço. 1998. Tese (Mestrado). Faculdade de Odontologia de Araçatuba.

Grossman LI. Polyantibiotic treatment of pulpless teeth. J. Am Dent Assoc 1951;43:265-78.

Haznedaroglu F, Ersev H. Tetracycline HCl solution as a root canal irrigant. J Endod 2001;27:738-40.

Hidalgo MM, Kawana GRC, Gonçalves CEB, Oliveira RMMW, Bersani-Amado CA. Avaliação da tolerância tecidual a algumas substâncias utilizadas como curativo de demora no tratamento endodôntico. Rev Fac Odontol Lins 1999;11(2):5-9.

Holland R et al. Emprego da associação corticosteróide-antibiótico durante tratamento endodôntico. Rev Paul Endod 1980;1(2):4-7.

Holland R et al. The effect of corticosteroid-antibiotic dressing in the behaviour of the periapical tissue of dogs' teeth after overinstrumentation. Rev Odontol UNESP 1981;10(1-2):21-5.

Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K. Iwaku M. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. Int Endod J 1996;29:125-30.

Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. Dent Traumatol 2001;17:185-7.

Kim JH, Kim Y, Shin SJ, Park JW, Jung IY. Tooth Discoloration of Immature Permanent Incisor Associated with Triple Antibiotic Therapy: A Case Report. J Endod 2010;36:1086-91.

Kim ST, Abbott PV, Mcginley P. The effects of Ledermix paste on discolouration of mature teeth. Int Endod J 2000;33:227-32.

Leonardo MR, Leal JM. Endodontia: Tratamento de canais radiculares. 3. ed. São Paulo: Médica Panamericana, 1998.

Longman LP, Preston AJ, Martin MV, Wilson NHF. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. Journal of Dentistry 2000;28:539-48.

Marion JJC. Processo de reparo de dentes de cães após biopulpectomia e obturação dos canais radiculares com os cimentos SealapexTM ou MTA manipulado com propilenoglicol, associados ao efeito do emprego ou não de um curativo de corticosteróide-antibiótico, 2008. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica – Área de Concentração em Endodontia) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Marília.

Mckenna BE; Lamey PJ, Kennedy JG, Bateson J. Minocycline-induced staining of the adult permanent dentition: a review of the literature and report of a case. Dent Update 1999;26:160-2.

Miura CAS, SÁ MS, Ricardo S, Lima RS, Machado MAA, Paloma DS, Telles PDS. Avaliação da Toxicidade de Materiais Endodônticos em Células-Tronco da Polpa Dentária. Rev Odontol Bras Central 2010;19(50):192-5.

Mohammadi Z, Abbott PV. Antimicrobial substantivity of root canal irrigants and medicaments: a review. Aust

Endod J 2009;35:131-9.

Pallotta RC, Ribeiro MS, De Lima Machado ME. Determination of the minimum inhibitory concentration of four medica-ments used as intracanal medication. Aust Endod J 2007;33:107-11.

Peters OA. Current challenges and concepts in the preparation of root canal systems: a review. J Endod 2004;8:559-67.

Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. Int Endod J 1996;29:118-24.

Souza V et al. Reação dos tecidos periapicais de dentes de cães à clorhexidina ou antibiótico associados a corticosteróide. Rev Regional de Araçatuba Apcd 1981;2(2):5-9.

Teixeira LL, Tancredo N. Aspectos clínicos e radiográficos nas pulpotomias quando do uso de uma associação corticosteróide-antibiótico. Revista Odonto Ciência 1994;9(18):57-66.

Tredwin CJ, Scully C, Bagan-Sebastian JV. Drug-induced disorders of teeth. J Dent Res 2005;84:596-602.

Wang MM, Hoover J, Ludington JR, White RR. Presence of systemic ampicillin in pulp-extirpated root canals. J Endod 1988;14:502-7.

Windley W, Teixeira F, Levin L et al. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. J Endod 2005;31:439-43.

Zerlotti Filho E. Contribuição à terapêutica dos conductos radiculares. 1959. (Tese). Faculdade de Odontologia da Universidade Católica de Campinas. In: Leonardo MR, Silva LAB. Medicação tópica entre sessões, "Curativo de Demora" em biopulpectomia e necropulpectomias I e II. In: Leonardo MR, Leal JM. Endodontia: Tratamento de canais radiculares. 3. ed. São Paulo: Médica Panamericana, 1998.

Bibliografia

Ayukawa Y. Pulpal response of human teeth to antibacterial biocompatible pulpcapping agentimprovement of mixed drugs. Japn J Conservative Dent 1994;37:643-51.

Bystrom A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. Endod Dent Traumatol 1985;5:170-5.

Camões IC, Salles MR, Chevitarese O. Ca2+ diffusion through dentin of Ca (OH)2 associated with seven different vehicles. J Endod 2003; 29(12):822-5.

Chávez de Paz LE, Dahlén G, Molander A, Möller A, Bergenholtz G. Bactéria recovered from teeth with apical periodontitis after antimicrobial endodontic treatment. Int Endod J. 2003;36(7):500-8.

Cvek M, Nord CE, Hollender L. Antimicrobial effect of root canal debridement in teeth with immature roots. A clinical and microbiologic study. Odontol Revy 1976;27:1-10.

Estrela C, Bammann LL, Sydney GB, Moura J. Efeito antimicrobiano de pastas de hidróxido de cálcio sobre bactérias aeróbias facultativas. Rev Facul Odont Bauru 1995;3(1/4):109-14.

Evans M, Davies JK, Sundqvist G, Figdor D. Mechanisms involved in the resistance of Enterococcus faecalis to calcium hydroxide. Int Endod J 2002;35:221-8.

Gomes BP, Montagner F, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CC, De Almeida JF et al. Antimicrobial action of intracanal medicaments on the external root surface. J Dent 2009;37:76-81.

Hancock HH, Sigurdsson A, Trope M, Moiseiwitsch J. Bacteria isolated after unsuccessful endodontic treatment in a North American population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2001;91(5):579-86.

Ida RD, Gutmann JL. Importance of anatomic variables in endodontic treatment outcomes: case report. Endod Dent Traummatol 1995;11(4):199-203.

Lage-Marques JL, Conti R, Antoniazzi JH, Gutz I. Avaliação da velocidade de dissociação iônica do hidróxido de cálcio associado a diferentes veículos. Rev Odontol Univ São Paulo 1994;8(2):81-7.

Law A, Messer H. An evidence-based analysis of the antibacterial effectiveness of intracanal medicaments. J Endod 2004;30:689-94.

Leonardo MR, Hernandez ME, Silva LA, Tanomaru-Filho M. Effect of a calcium hydroxide-based root canal

dressing on periapical repair in dogs: a histological study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;102:680-5.

Lima KC, Fava LR, Siqueira JF. Susceptibilities of enterococcus biofilms to some antimicrobial medications. J Endod 2001;27:616-9.

Noda M, Komatsu H, Satoshi I. Sano H. Antibiotic susceptibility of bacteria detected from the root canal exudate of persistent apical periodontitis. J Endod 2000;26(4):221-4.

Rafter M. Apexification: a review. Dent Traumatol 2005;21:1-8.

Schroder U, Granath LE. Early reaction of intact human teeth to calcium hydroxide following experimental pulpotomy and its significance to the development of hard tissue barrier. Odontol Revy 1971;22:379-95.

Sen BH, Piskin B, Demirci T. Observation of bacteria and fungi in infected root canals and dentinal tubules by SEM. Endod Dent Traumatol 1995;11(1):6-9.

Shabahang S, Torabinejad. M, Boyne PP, Abedi H. Mcmillan P. A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. J Endod 1999;25:1-5.

Siqueira JF, Magalhães KM, Rôças IN. Bacterial reduction in infected root canals treated with 2.5% NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/camphorated paramonochlorophenol paste as an intracanal dressing. J Endod 2007;33:667-72.

Siqueira JF, Uzeda M. Influence of different vehicles on the antibacterial effect of calcium hydroxide. J Endod 1998;24(10):663-5.

Thibodeau B, Teixeira F. Yamauchi M et al. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. J Endod 2007;33:680-9.

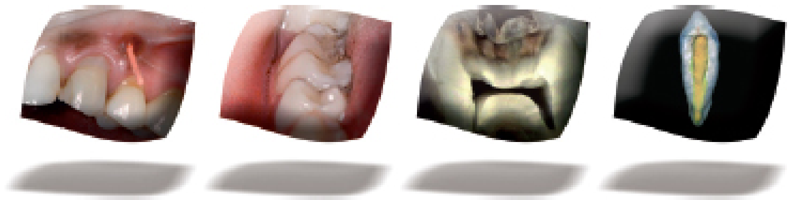
Tronstad L, Barnett F, Cervone F. Periapical bacterial plaque in teeth refractory to endodontic treatment. Endod Dent Traumatol 1990;6(2):73-7.

Valera MC, Silva KC, Maekawa LE, Carvalho CA, Koga-Ito CY, Camargo CH et al. Antimicrobial activity of sodium hypochlorite associated with intracanal medication for Candida albicans and Enterococcus faecalis inoculated in root canals. J Appl Oral Sci 2009;17:555-9.

Vianna ME, Zilio DM, Ferraz CC, Zaia AA, De Souza-Filho FJ, Gomes BP. Concentration of hydrogen ions in several calcium hydroxide pastes over different periods of time. Braz Dent J 2009;20:382-8.

Weine FS. Endodontic Therapy. 3. ed. St. Louis: Mosby, 1982.

White JD, Lacefield WR, Chavers LS et al. The effect of three commonly used endodontic materials on the strength and hardness of root dentin. J Endod 2002;28:828-30.



8
Profilaxia Antibiótica

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino, Gabriela Bülow Martins e Rogério de Castilho Jacinto

A era da profilaxia antibiótica teve início após a Segunda Guerra Mundial, a partir da disponibilização da penicilina para a população em geral. Essa prática recebeu grande impulso em 1955, quando a American Heart Association (AHA) divulgou as primeiras recomendações para a prevenção da endocardite bacteriana.

A profilaxia antibiótica consiste no uso de antibióticos para prevenir infecções em pacientes sem evidências clínicas de infecção, a fim de prevenir a colonização bacteriana e reduzir o risco de desenvolvimento de complicações pós-operatórias. É, portanto, a administração de um antibiótico previamente a um procedimento em que se espera haver bacteriemia.

Pacientes que necessitam de profilaxia antibiótica

Os pacientes que necessitam receber profilaxia antibiótica classificam-se em dois grupos. O primeiro inclui pacientes em que o risco de infecção é pequeno, porém suas consequências seriam muito graves: pacientes de risco para endocardite infecciosa ou para osteorradionecrose e pacientes com prótese articular. Ao segundo grupo pertencem os pacientes que apresentam deficiência nos seus mecanismos de defesa, como pacientes em hemodiálise, transplantados ou portadores de diabetes.

Com relação à ocorrência de osteorradionecrose após radioterapia, observa-se que no decorrer dos anos, após o tratamento, há aumento progressivo do risco e da severidade dessa complicação. A explicação sustenta-se no fato de que a radiação óssea resulta em danos permanentes aos osteócitos e ao sistema microvascular pela diminuição da vascularização na área irradiada, principalmente na mandíbula. Com isso, o uso da profilaxia antibiótica na terapia endodôntica desses pacientes apresenta controvérsias e sua prática torna-se duvidosa. Logo, essa não é uma prática recomendada rotineiramente devido à questionável penetração do antibiótico frente à isquemia presente no osso irradiado, apesar da profilaxia antibiótica nesse grupo de pacientes ser uma prática comum previamente a exodontias e demais cirurgias.

Determinados grupos de pacientes apresentam risco para infecções articulares tardias, como pacientes com artrite reumatoide severa, diabéticos insulino-dependentes não controlados e pacientes imunossuprimidos. A American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) (2009) acrescenta outras condições de risco: pacientes com prótese ortopédica articular, pacientes com artropatias inflamatórias (p. ex., artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico), portadores de imunossupressão induzida por medicamentos ou por radioterapia, pacientes com comorbidades (p. ex., diabetes, obesidade, HIV, tabagismo), pacientes com infecções articulares prévias, pacientes desnutridos, hemofílicos, diabéticos insulinodependentes descompensados ou pacientes com tumores malignos. A AAOS recomenda profilaxia para procedimentos odontológicos com o uso de cefalexina, cefradina ou amoxicilina (2 g via oral 1 h antes do procedimento). Contudo, Longman *et al.* (2000) e Marsh e Martin (2005) afirmaram não existir evidências de que os procedimentos endodônticos justifiquem tal conduta profilática.

Pacientes que recebem quimioterapia para tratamento do câncer, bem como pacientes transplantados de medula, devem receber profilaxia antibiótica se a contagem de leucócitos for inferior a 2.500/mm^3. Os regimes profiláticos recomendados pela AHA, também direcionados aos estreptococos do grupo *viridans,* embora não tenham sido elaborados para esse propósito, parecem ser apropriados para os pacientes cujo imunocomprometimento é atribuído ao tratamento quimioterápico contra o câncer ou nos que receberam transplante de medula óssea, uma vez que a complicação mais grave nesse grupo de pacientes está associada ao "choque séptico" causado por esses microrganismos.

O portador de diabetes melito também deve receber atenção frente à conduta e procedimentos adotados pelo cirurgião-dentista. Trata-se de uma doença metabólica crônica que, quando não controlada, pode acarretar uma variedade de complicações, inclusive a diminuição da capacidade imunológica do indivíduo, aumentando o risco de infecção devido à menor quimiotaxia de leucócitos, atividade fagocitária e bactericida. Em casos nos quais se faz necessário o atendimento odontológico de urgência em pacientes portadores de diabetes controlado, não há dados que justifiquem a indicação de profilaxia antibiótica. Entretanto, Andrade (2006) recomenda que os pacientes portadores de diabetes não controlada sejam encaminhados para tratamento médico, com exceção às urgências odontológicas em que, na ausência de sinais de infecção, preconiza a profilaxia antibiótica, utilizando dose única do antibiótico escolhido 1 h antes do procedimento.

Pacientes infectados pelo HIV que necessitam de tratamento endodôntico não apresentam maiores riscos de complicações infecciosas se comparados aos demais pacientes. O uso de profilaxia antibiótica em pacientes portadores de HIV que estão severamente imunocomprometidos aumenta a probabilidade de que patógenos oportunistas resistentes ao antibiótico causem infecções secundárias.

Para pacientes que não estão incluídos no grupo de risco para sequelas infecciosas decorrentes de bacteriemia, é recomendada cobertura antibiótica profilática apenas para execução de procedimentos cirúrgicos com um alto risco de infecção: cirurgias "limpas", nas quais o risco de contaminação é remoto, mas se ocorrer pode ter consequências graves (cirurgia aberta de coração, reconstrução de vasos principais); cirurgias "contaminadas", nas quais as chances de contaminação são grandes, mas raramente fatais (cirurgia eletiva biliar, gástrica ou colônica); e nas cirurgias para colocação de implantes. Sendo assim, autores como Pallasch e Slots (1996), Slots e Pallasch (1996), Pallasch (2003a) e Lopes e Siqueira Jr. (2004) afirmam que a cirurgia para colocação de implantes (dentário e ósseo) é o único tipo de cirurgia odontológica que requer profilaxia antibiótica em pacientes sadios.

Endocardite infecciosa

A endocardite bacteriana consiste em um processo infeccioso pouco frequente que atinge a superfície do endocárdio, geralmente envolvendo as valvas cardíacas, cujos principais fatores de risco são as lesões do endocárdio provocadas por doenças congênitas ou adquiridas. Essas lesões alteram a hemodinâmica do coração, causando turbulência e predispondo à deposição de plaquetas e fibrina no local (endocardite trombótica não bacteriana). Na ocorrência de bacteriemia, é possível a adesão de microrganismos ao composto de plaquetas e fibrina, formando vegetações bacterianas que, ao se desprenderem do local de origem, se disseminam por via sanguínea (Figura 8.1), podendo provocar septicemia ou acarretar um quadro de embolia pulmonar ou cerebral.

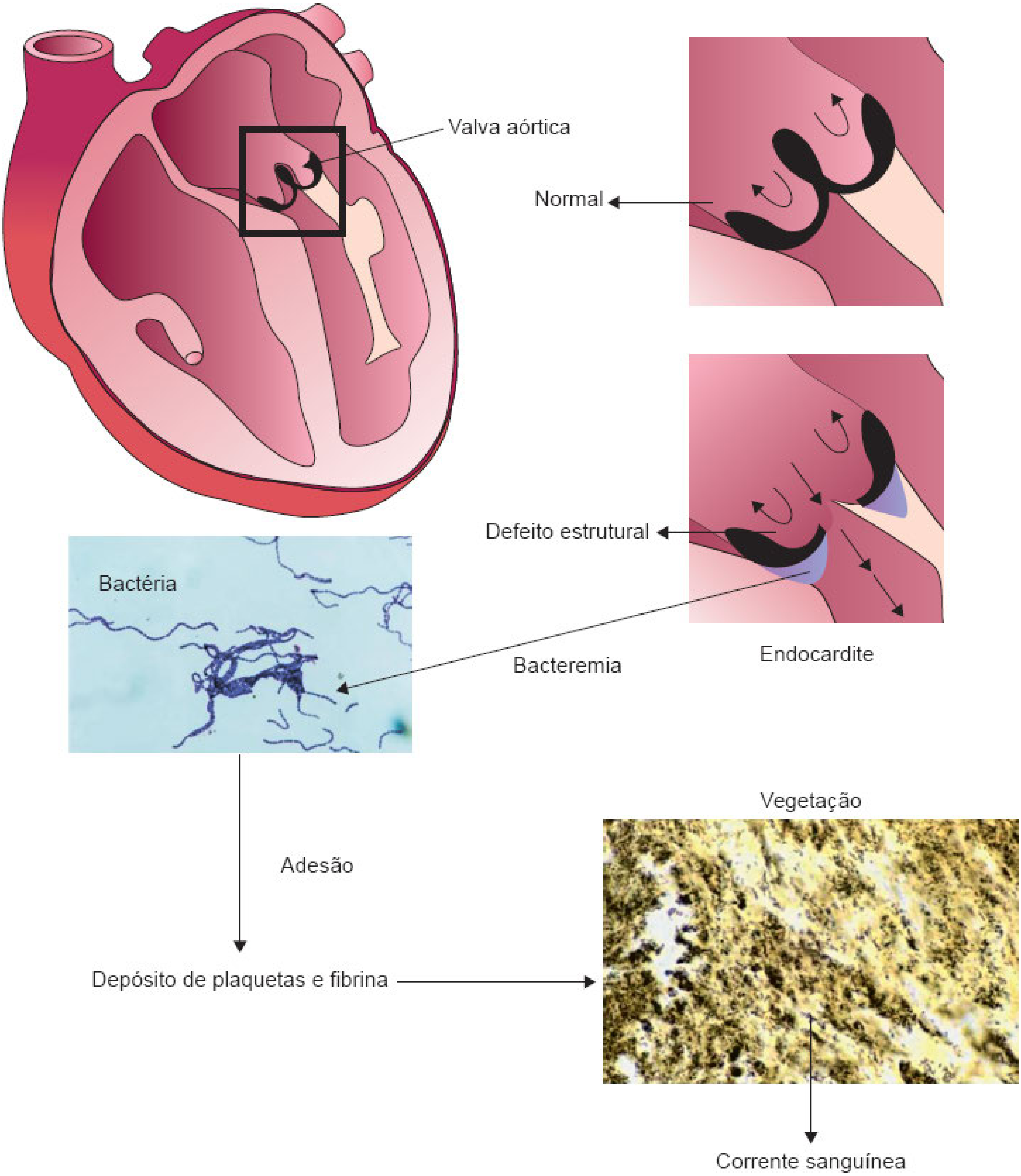


Figura 8.1 Formação de endocardite bacteriana.

A endocardite infecciosa é, possivelmente, o resultado de uma simples falha das defesas do organismo em resposta a um dos milhares de episódios de bacteriemia que ocorrem durante toda a vida do indivíduo. Os sintomas iniciais da endocardite infecciosa não são específicos: incluem lassitude, febre baixa e dores articulares. O diagnóstico é feito por meio da análise de hemocultura e por meio de uma ecocardiografia.

A maioria dos casos de endocardite infecciosa é de origem bacteriana, mas fungos e riquétsias também podem infectar o coração. Antes do advento dos antibióticos a doença era sempre fatal; atualmente, o tratamento da maioria dos tipos de endocardite bacteriana ocorre por meio de terapia antibiótica e/ou substituição da prótese valvar. O tratamento da endocardite requer acompanhamento multiprofissional e é extremamente oneroso para o sistema de saúde. Contudo, mesmo quando tratada, a endocardite infecciosa apresenta alta taxa de mortalidade, em torno de 30%, sendo que em um episódio recorrente essa taxa sobe para mais de 40%, conforme reportado por Marsh e

Martin (2005), Wilson *et al.* (2007) e Sampaio, Accorsi e Tarasoutchi (2008).

Bacteriemia

Observa-se que bacteriemias casuais são provocadas por atividades do cotidiano do paciente, associadas à escovação, à mastigação, ao uso de fio dental ou injúrias traumáticas à pele e mucosas, o que, em muitos casos, impede o estabelecimento das verdadeiras causas da endocardite. Mesmo na ausência de procedimentos odontológicos, a higiene bucal inadequada e as infecções periapicais, periodontais e da mucosa bucal podem produzir bacteriemias transitórias. A frequência e a intensidade dessas ocorrências são diretamente proporcionais à natureza e magnitude do trauma ao tecido, à densidade da microbiota e ao grau de inflamação ou infecção no local do trauma.

Embora boa higiene oral possa diminuir bacteriemias, não há evidências de que resulte em diminuição dos casos de endocardite. Entretanto, é recomendado que indivíduos que apresentam risco de desenvolver endocardite infecciosa mantenham ótima qualidade de saúde bucal, reduzindo a colonização e o crescimento bacteriano.

Andrade (2006) afirma que o bochecho com digluconato de clorexidina a 2%, imediatamente antes dos procedimentos odontológicos, pode reduzir a grandeza das bacteriemias. Para Sampaio, Accorsi e Tarasoutchi (2008), a antissepsia e assepsia prévia aos procedimentos clínicos são medidas mais efetivas que a profilaxia antibiótica sistêmica. Contudo, foi salientado por Pallasch e Slots, em 1996, que o uso rotineiro de soluções antissépticas deveria ser evitado, pois pode propiciar a seleção de microrganismos resistentes.

Os enxaguatórios bucais utilizados para antissepsia podem não ser eficazes em reduzir frequência, magnitude e duração de bacteriemias associadas aos procedimentos odontológicos periodontais, uma vez que, segundo Wahl e Pallasch (2005) e Wilson *et al.* (2007), não penetram além de 3 mm no interior de bolsas periodontais, não alcançando áreas de tecido ulcerado por meio das quais as bactérias, muitas vezes, entram na circulação sanguínea. Todavia, patógenos periodontais raramente são causadores de endocardite infecciosa, havendo menos de 120 casos relatados na literatura. Além disso, observando-se que as bactérias predominantes em cavidades orais saudáveis são *Streptococcus* do grupo *viridans,* os quais são antagonistas dos principais patógenos periodontais (*Actinobacillus actinomycetemcomitans, Prevotella oralis, Prevotella bivia, Bacteroides melaninogenicus, Veillonella, Peptostreptococcus e Actinomyces*) e estão entre os principais causadores de endocardite infecciosa, argumenta-se que boa higiene oral aumentaria relativamente os riscos para a doença, embora diminua bacteriemias.

É preciso conhecimento a respeito do período de incubação da endocardite bacteriana para que possa ser estabelecida uma relação entre causa e efeito. Na maioria dos casos, a doença desenvolve-se dentro de duas semanas após a ocorrência de bacteriemia, logo o tratamento odontológico que foi concluído duas semanas ou mais antes do aparecimento dos sinais e sintomas da endocardite não pode ser considerado sua causa. Exceção é feita à endocardite estafilocócica, a qual apresenta período de incubação menor e desenvolvimento rápido. No entanto, estafilococos são menos frequentes na cavidade oral do que em outras regiões, como pele, nasofaringe, conjuntiva e tratos gastrintestinal e genitourinário, sendo pouco provável atribuir a causa da endocardite estafilocócica a procedimentos odontológicos.

Segundo Hecht e Berger (1992), Siddiq *et al.* (1996), Wahl e Pallasch (2005) e Sampaio, Accors e Tarasoutchi (2008), houve aumento na incidência de casos de endocardite associada a espécies de estafilococos, superando o número de casos vinculados aos estreptococos do grupo *viridans,* os quais são encontrados em abundância na cavidade oral e no sulco gengival. Pallasch e Wahl (2003) relatam que houve declínio de 40% para 25% de casos de endocardite infecciosa causada por estreptococos do grupo *viridans,* possivelmente porque endocardite estafilocócica nosocomial alcançou 25% do total de casos de endocardite. Moreillon (2004) e Marsh e Martin (2005) ratificam esses achados ao declararem que a incidência de endocardite infecciosa causada por estafilococos (especialmente *Staphylococcus aureus*) tem aumentado e, por tratar-se de microrganismos encontrados em abundância na pele, colocam os usuários de drogas injetáveis como um dos maiores grupos de risco.

Estreptococos do grupo *viridans* são patogênicos devido à sua capacidade de induzir efeitos trombogênicos, os quais contribuem na formação de lesões vegetativas. *Staphylococcus aureus,* a espécie mais relacionada à endocardite, apresenta alta virulência devido à capacidade de agregação plaquetária e aderência a receptores específicos no endotélio de válvulas cardíacas. É um patógeno nosocomial da pele e mucosa nasal, mas também tem sido identificado na cavidade oral de pacientes idosos com periodontite, bem como tem sido relacionado à xerostomia associada à artrite reumatoide, segundo Younessi *et al.* (1998).

Procedimentos endodônticos e sua relação com bacteriemias

A infecção endodôntica pode levar a complicações sistêmicas principalmente de três maneiras: por meio de um abscesso apical agudo que dissemina microrganismos e seus produtos; por um procedimento endodôntico em que os microrganismos são disseminados via sistema circulatório; e por meio de uma lesão inflamatória periapical crônica, pela liberação de produtos bacterianos e mediadores químicos da inflamação.

Em 1931, Jones e Newsom realizaram os primeiros estudos sobre bacteriemia após procedimentos médicos e odontológicos. Dez anos mais tarde, Murray e Moosnick (1941) demonstraram que pode ocorrer bacteriemia pela mastigação de parafina em cavidades orais infectadas, sem que haja, necessariamente, uma intervenção odontológica.

Farrington (1973) investigou a relação entre pulpotomia e bacteriemia, concluindo que a realização de pulpotomias não produz bacteriemia. Mais tarde, em 1976, Baumgartner *et al.* analisaram amostras de sangue de pacientes que se submeteram a procedimentos endodônticos não cirúrgicos. Observaram que bacteriemias não são induzidas quando os procedimentos endodônticos são restritos ao canal radicular, ou seja, quando não há sobreinstrumentação. Entretanto, um ano depois, os mesmos autores detectaram bacteriemia em 83,3% dos pacientes submetidos à cirurgia endodôntica.

Em 1990, Heimdahl *et al.* isolaram bactérias na corrente sanguínea de 100% dos pacientes submetidos à extração dentária, em 55% dos casos após cirurgia de terceiros molares, em 70% após procedimento de raspagem e polimento, em 55% após tonsilectomia bilateral e em 20% após tratamento endodôntico, sendo que os autores tomaram o cuidado de não ultrapassar o forame apical durante a instrumentação. Em todas as situações, *Streptococcus* do grupo *viridans* foram os microrganismos isolados com maior frequência na corrente sanguínea.

Debelian, Olsen e Tronstad (1995) avaliaram a ocorrência de bacteriemia durante 10 min após a instrumentação de canais radiculares associados a lesões perirradiculares crônicas e assintomáticas. No grupo de pacientes em que a instrumentação foi realizada até 2 mm além do forame apical, bactérias foram isoladas no sangue de 7 dos 13 pacientes (53%); no grupo de pacientes em que a instrumentação foi executada 1 mm aquém do forame apical, bacteriemias foram observadas em 4 de 13 pacientes (30%). Embora bactérias anaeróbias Gram-negativas tenham sido encontradas com maior frequência nos canais radiculares, as anaeróbias Gram-positivas foram as que predominaram nas amostras de sangue. Segundo os autores, os exames bioquímicos e antibiogramas indicaram origem comum aos isolados do canal radicular e do sangue.

Martin, Butterworth e Longman (1997) analisaram 53 casos de endocardite infecciosa associados a procedimentos odontológicos que resultaram em processo judicial. Os casos foram relacionados aos procedimentos odontológicos com base no tipo de procedimento realizado, patologia cardíaca, microrganismo infectante e período de tempo decorrido entre o início dos sintomas da infecção e a manipulação dentária. Do total de 53 casos, 7 foram atribuídos ao tratamento endodôntico prévio, sendo que em todos esses casos houve evidência de instrumentação além do forame apical.

O risco de bacteriemia durante tratamento endodôntico de dentes com vitalidade pulpar, desde que mantida a cadeia asséptica, é quase nulo. Isso porque há possibilidade de contaminação bacteriana superficial se há um processo de cárie avançado, mas com uma desinfecção apropriada do campo cirúrgico antes da extirpação da polpa, a biopulpectomia deve consistir em um procedimento microcirúrgico asséptico.

Em estudo realizado por Savarrio *et al.* (2005), 30 pacientes foram submetidos ao tratamento endodôntico não cirúrgico. Em 9 casos (30%) foi detectada bacteriemia, sendo que em 7 pacientes (23,3%) foram identificados microrganismos da mesma espécie tanto na corrente sanguínea como na amostra obtida do canal radicular. Os autores relataram que não há consenso quanto à dose infecciosa mínima necessária e quanto ao papel da patogenicidade de microrganismos específicos na etiologia de infecções em locais distantes, sendo, portanto, difícil afirmar que as conclusões do estudo reforçam a necessidade de profilaxia antibiótica em pacientes de risco, previamente ao tratamento endodôntico.

Devido às diferenças entre a microbiota endodôntica de lesões primárias e secundárias, é provável que o risco de complicações sistêmicas seja mais significante durante o tratamento de casos refratários, nos quais há persistência de lesão periapical.

Eficácia da profilaxia antibiótica para impedir ou reduzir bacteriemias

Hall *et al.* (1996), por meio de seu estudo, observaram que a profilaxia antibiótica não apresentou efeito sobre a

incidência, nível ou tipo de bacteriemias relatadas. Assim, surge a hipótese de que a profilaxia antibiótica previna a endocardite devido à diminuição da aderência bacteriana à válvula cardíaca ou à eliminação das bactérias quando já aderidas às válvulas danificadas, e não em razão da eliminação ou redução da ocorrência de bacteriemias.

Por outro lado, um estudo realizado por Lockhart *et al.* (2004) demonstrou que a profilaxia antibiótica com amoxicilina alterou a incidência, a natureza e a duração das bacteriemias após procedimentos dentais. A incidência total de resultados positivos para culturas bacterianas após extrações dentárias realizadas em crianças foi reduzida de 76% no grupo placebo para 15% no grupo que recebeu profilaxia com amoxicilina. A natureza microbiológica das bacteriemias também sofreu alteração: os 45% de *Streptococcus viridans* presentes no grupo placebo reduziram-se para 33% no grupo que recebeu amoxicilina antes do procedimento odontológico.

Ocorre que o problema relacionado à resistência bacteriana afeta também os pacientes suscetíveis ao desenvolvimento da endocardite infecciosa. O risco envolvendo a resistência bacteriana precisa ser bem avaliado antes de se fazer uso da profilaxia antibiótica. Hanslik *et al.* (2003) demonstraram dez casos, de um total de 24, em que a endocardite bacteriana foi causada por *Streptococcus* tolerantes à penicilina.

Pallasch (2003b) e Wahl e Pallasch (2005) afirmaram que a associação entre endocardites bacterianas e procedimentos odontológicos apresentam taxas de risco extremamente baixas. Logo, a Odontologia tem sido veiculada equivocadamente à maioria dos casos de endocardite bacteriana causada por estreptococos do grupo *viridans*. Os autores apontam que a profilaxia antibiótica pode ser biologicamente implausível por não se mostrar eficaz em alguns casos e estar relacionada com significativos efeitos adversos, sendo indicada, portanto, apenas em pacientes portadores do mais alto risco para desenvolvimento de endocardite. Os autores ainda questionam de que modo um antibiótico como a penicilina, que demora algum tempo para agir e que o faz somente quando as bactérias estão em multiplicação (no processo de divisão celular), poderia reduzir ou impedir a bacteriemia que ocorre em segundos ou minutos após o início do procedimento odontológico.

Diversas associações de renome internacional têm se preocupado com a participação do cirurgião-dentista na prevenção da endocardite infecciosa. É o caso da AHA, a qual tem uma comissão que também inclui representantes da American Dental Association (ADA) reunindo-se periodicamente para elaborar recomendações direcionadas a médicos e cirurgiões-dentistas.

Wilson *et al.* (2007), Sampaio, Accorsi e Tarasoutchi (2008), bem como Oliveira Filho (2009), mencionam observações feitas ao longo dos anos e que levaram a alterações no protocolo profilático recomendado pela AHA. São elas:

- Há eficácia na profilaxia antibiótica com a administração de menores doses de antibióticos
- Não há nítida correlação entre bacteriemias pós-procedimento e ocorrência de endocardite infecciosa
- O risco de desenvolvimento da doença é maior em bacteriemias recorrentes (também associadas à má higiene oral) se comparado a eventos isolados, como após procedimentos odontológicos
- A manutenção de condições ótimas de higiene e saúde bucal pode reduzir a incidência de bacteriemias advindas de atividades diárias comuns, sendo até mais efetiva que a antibioticoterapia prévia a um procedimento odontológico
- A profilaxia antibiótica antes de procedimentos odontológicos deve evitar um número mínimo de casos de endocardite infecciosa. Pacientes com risco de endocardite infecciosa grave são os que mais se beneficiam da profilaxia
- É provável que os efeitos adversos da antibioticoterapia profilática administrada de modo liberal excedam o benefício e
- A maioria das recomendações ainda é empírica e controversa.

A endocardite bacteriana é frequentemente atribuída a procedimentos odontológicos, mas raramente causada por eles. Não há dúvida de que o tratamento dentário pode causar bacteriemias que levam à endocardite, mas aparentemente tal ocorrência é muito rara. Segundo os autores Wahl e Pallasch (2005), os riscos da profilaxia com antibióticos, incluindo resistência bacteriana, reações cruzadas com outros fármacos, alergias, custos e até morte, podem ultrapassar o benefício da prevenção da endocardite bacteriana.

Não há estudo controlado com placebo multicêntrico aleatorizado e duplo-cego para avaliar a eficácia da profilaxia antibiótica em relação à endocardite infecciosa em pacientes que se submetem a procedimentos odontológicos, assim como não existem dados que determinem com precisão o risco absoluto de ocorrência de endocardite resultante de procedimento odontológico. Entretanto, são reconhecidas certas condições cardíacas que

apresentam risco real para o desenvolvimento de endocardite após certos procedimentos.

As orientações da AHA referentes ao assunto têm o intuito de prevenir ou reduzir somente bacteriemias ocasionadas por *Streptococcus* do grupo *viridans*. Contudo, procedimentos odontológicos já foram responsabilizados por causar endocardite associada a outros microrganismos (*Haemophilus, S. aureus, S. epidermidis, A. actinomycetemcomitans*) que geralmente não são sensíveis à amoxicilina recomendada pela AHA.

As novas determinações da AHA reduzem o número de pacientes elegíveis para profilaxia da endocardite infecciosa. As condições cardíacas de alto risco nas quais a profilaxia é recomendada são:

- Valva cardíaca artificial
- História prévia de endocardite
- Doença cardíaca congênita (DCC)
  - DCC cianótica não reparada
  - DCC reparada com material ou equipamento protético, instalado cirurgicamente ou por cateterismo, durante os primeiros seis meses após a intervenção
  - DCC reparada com defeitos residuais no local ou adjacente ao local de um material ou equipamento protético (que inibem a endotelização)
  - Transplante cardíaco que desenvolve problema em uma válvula.

De acordo com a AHA, os seguintes procedimentos odontológicos requerem profilaxia antibiótica em pacientes com risco de endocardite infecciosa grave: procedimentos que envolvem a manipulação de tecido gengival, região periapical ou perfuração da mucosa oral. São citados alguns exemplos: biópsias, remoção de suturas e colocação de bandas ortodônticas.

Não é indicada a profilaxia nas seguintes situações:

- Anestesia local em tecido não infectado
- Radiografia odontológica
- Colocação ou remoção de aparelhos ortodônticos
- Ajustes em aparelhos ortodônticos
- Colocação de *brackets* ortodônticos
- Esfoliação de dentes decíduos
- Sangramento devido à lesão traumática em lábios ou mucosa bucal.

Lopes e Siqueira Jr. (2004) também citam procedimentos dentários em que é recomendada a profilaxia da endocardite bacteriana: extração dentária; procedimentos periodontais, incluindo cirurgias, raspagem e polimento radicular, sondagem e consultas de manutenção; colocação de implantes dentários e reimplantes após avulsão; instrumentação endodôntica e cirurgia perirradicular; aplicação subgengival de fibras ou fitas de antibióticos; colocação de bandas ortodônticas, mas não de *brackets;* anestesia intraligamentar e profilaxia dentária ou de implantes, quando é previsto sangramento.

Não há dados que assegurem ser o sangramento visível durante um procedimento odontológico um preditor confiável para bacteriemia. Assim, não estão bem claros quais são os procedimentos odontológicos mais ou menos suscetíveis ao desenvolvimento de uma bacteriemia transitória ou capazes de propiciar uma bacteriemia de maior magnitude do que as resultantes de atividades diárias, como mastigação dos alimentos, escovação dos dentes ou uso do fio dental.

Os protocolos profiláticos para procedimentos odontológicos propostos pela AHA (Tabela 8.1) são direcionados contra *Streptococcus viridans,* sendo que o antibiótico deve ser ministrado em dose única, 30 a 60 min antes do procedimento.

Se um paciente que requer profilaxia estiver recebendo terapia antibiótica com um antibiótico que também é indicado para profilaxia, o recomendado é que, com o intuito profilático, seja administrado um antibiótico de outro grupo disponível para profilaxia, em vez de aumentar a dose do antibiótico já em uso.

Tabela 8.1 Protocolos profiláticos para procedimentos odontológicos.

Situação	Agente	Adulto	Criança

Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg de peso
Incapaz de tomar medicação via oral	Amoxicilina ou Cefazolina ou Ceftriaxona	2 g IM ou IV 1 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV 50 mg/kg IM ou IV
Alérgico a penicilinas	Cefalexina* ou Clindamicina ou Azitromicina ou Claritromicina	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alérgico a penicilinas e incapaz de tomar medicação via oral	Cefazolina ou Ceftriaxona** ou Clindamicina	1 g IM ou IV 600 mg IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV 20 mg/kg IM ou IV

Observações: IM = intramuscular; IV= intravenosa.
* Ou outra cefalosporina oral de primeira ou segunda geração, em dosagem equivalente para adultos ou crianças.
** As cefalosporinas não devem ser usadas em pacientes com história de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilinas, incluindo amoxicilina e ampicilina.

No caso de um paciente suscetível à endocardite infecciosa necessitar de várias sessões de atendimento, deve-se programar um intervalo de 9 a 14 dias entre as sessões clínicas, pois o uso repetitivo da profilaxia antibiótica pode resultar na seleção de estreptococos bucais resistentes ao medicamento, que podem surgir dentro de poucas horas ou dias e persistir por semanas ou meses.

Contrariamente às disposições finais da AHA, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) da Inglaterra e País de Gales, em 2008, concluiu que, embora pacientes com doença cardíaca estrutural apresentem maior risco de desenvolver endocardite infecciosa, não há provas convincentes de que a profilaxia antibiótica em procedimentos odontológicos apresente relação de custo-benefício favorável, havendo um pequeno número de estudos provando a eficácia da profilaxia antibiótica em pacientes de risco. O instituto afirma que atividades orais diárias, como a escovação dentária, representam maior risco para endocardite devido às repetitivas bacteriemias do que um procedimento odontológico isolado. Afirma ainda que não há evidências de associação entre nível, frequência e duração de bacteriemias com o desenvolvimento de endocardite infecciosa e que não há provas que mostrem relação causal entre um procedimento intervencionista e o desenvolvimento de endocardite infecciosa.

As seguintes condições cardíacas estão associadas a alto risco para endocardite infecciosa, segundo a NICE (2008):

- Doença valvar adquirida, com estenose ou regurgitação
- Valva cardíaca artificial
- Doença cardíaca estrutural congênita, incluindo as corrigidas cirurgicamente ou sob condições estruturais paliativas, excluindo os defeitos septais atriais isolados, os defeitos do septo ventricular totalmente reparado ou persistência do canal arterial totalmente reparada e dispositivos de fechamento, que são considerados completamente endotelizados
- História prévia de endocardite
- Cardiomiopatia hipertrófica.

É recomendado pela NICE (2008) que os profissionais de saúde forneçam informações claras e consistentes sobre a prevenção aos pacientes de risco para endocardite, incluindo:

- Os benefícios e riscos da profilaxia antibiótica, explicando por que a profilaxia antibiótica não é recomendada rotineiramente
- A importância de manter ótima higiene oral
- Os sintomas da endocardite infecciosa e quando procurar atendimento especializado

- Os riscos de submeter-se a procedimentos invasivos, incluindo procedimentos não médicos, como colocação de *piercing* ou tatuagem.

Segundo a NICE (2008), todos os episódios de infecção em pessoas com risco de endocardite infecciosa devem ser investigados e tratados rapidamente, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de endocardite infecciosa. No entanto, tendo em vista a inexistência de provas suficientes da eficácia da profilaxia antibiótica em prevenir a endocardite, posto que há casos de endocardite relatados mesmo após o uso de profilaxia, não é considerada recomendada a profilaxia antibiótica sistêmica antes da maioria dos procedimentos odontológicos. Da mesma maneira, a clorexidina não é recomendada como profilaxia local, pois não reduz a frequência de bacteriemias após a execução de procedimentos odontológicos. Além do mais, a aplicação indiscriminada da profilaxia antibiótica é preocupante por contribuir com o problema global da resistência microbiana aos antibióticos.

Referências bibliográficas

American Academy Of Orthopaedic Surgeons. Antibiotic Prophylaxis for Bacteremia in Patients with Joint Replacements. 2009. Disponível em: <http://www.aaos.org>. Acesso em: 22/11/09.

Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em Odontologia. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006.

Baumgartner JC, Heggers JP, Harrison JW. The incidence of bacteremias related to endodontic procedures I. Nonsurgical endodontics. Journal of Endodontics 1976;2(5):135-40.

Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. Endodontic Dental Traumatology 1995;11(3):142-9.

Farrington FH. The incidence of transient bacteremia following pulpotomies on primary teeth. ASDC Journal of Dentistry for Children 1973;40:175-84. In: Silva JM, Marceliano MFV, Souza PARS; Lamarão SMS. Infecção endodôntica como fator de risco para manifestações sistêmicas: revisão da literatura. Revista de Odontologia da UNESP 2007;36(4):357-364.

Hall G, Nord CE, Heimdahl A. Elimination of bacteraemia after dental extraction: comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1996;7:783-95.

Hanslik T, Hartig C, Jurand C et al.: Clinical significance of tolerant strains of streptococci in adults with infective endocarditis. Clinical Microbiology and Infection 2003;9(8):852-7.

Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. Annals of Internal Medicine 1992;117(7):560-6.

Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Soder PO, Tuner K, Nord CE. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. Journal of Clinical Microbiology 1990;28(10):2205-9.

Jones NW, Newsom SJ. Experimentally produced focal infection in relation to cardiac structure. Archives of Pathology 1931;13:392-414.

Longman LP, Preston AJ, Martin MV, Wilson NHF. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. Journal of Dentistry 2000,28:539-48.

Lopes HP, Siqueira JR. JF. Endodontia – Biologia e Técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

Marsh P, Martin MV. Microbiologia Oral. 4. ed. São Paulo: Santos, 2005.

Martin MV, Butterworth ML, Longman LP. Infective endocarditis and the dental practitioner: a review of 53 cases involving litigation. British Dental Journal 1997;182:465-8.

Moreillon P, Que Y. Infective endocarditis. The Lancet 2004;363:139-49.

Murray M, Moosnick F. Incidence of bacteremia in patients with dental disease. The Journal of laboratory and clinical medicine 1941;26:801-2.

Nice – National Institute For Health And Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis. 2008. Disponível em: <http://www.nice.org.uk>. Acesso em: 01/11/2009.

Oliveira Filho RM. Prevenção da endocardite bacteriana (recomendações atuais da American Dental Association). In: Leonardo MR. Leonardo RT. Endodontia: conceitos biológicos e recursos tecnológicos. São Paulo: Artes

Médicas, 2009.

Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis. Endodontic Topics 2003a;4:46-59.

Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. Dental Clinics of North America 2003b;47:665-79.

Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. Periodontology 2000, 1996;10:107-38.

Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? Endodontic Topics 2003;4:32-45.

Sampaio RO, Accorsi TAD, Tarasoutchi F. Atualização Terapêutica – Profilaxia da endocardite infecciosa. Einstein: Educação Continuada em Saúde 2008;6(4):191-3.

Savarrio L, Mackenzie D, Riggio M, Saunders WP, Bagg J. Detection of bacteraemias during non-surgical root canal treatment. Journal of Dentistry 2005;33:293-303.

Siddiq S, Missri J, Silverman DI. Endocarditis in an urban hospital in the 1900s. Arch Intern Med 1996; 156(21):2454-58.

Slots J, Pallasch TJ. Dentists' Role in Halting Antimicrobial Resistance. Guest editorial. Journal of Dental Research 1996;75(6):1338-41.

Wahl MJ, Pallasch TJ. Dentistry and Endocarditis. Current Infectious Disease Reports 2005; 7:251-6.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association. Journal of the American Dental Association 2007;138:739-60.

Younessi OJ, Walker DM, Ellis P, Dwyer DE. Fatal Staphylococcus aureus infective endocarditis: the dental implications. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 1998;85:168-72.

Bibliografia

Alexander RE. Routine Prophylactic Antibiotic Use in Diabetic Dental Patients. Journal of the California Dental Association 1999;27(8):611-8.

American Association Of Endodontists. Recommended Guidelines of the American Association of Endodontists for the treatment of traumatic dental injuries. 2004. Disponível em: <http://www.aae.org>. Acesso em: 23/11/09.

Baumgartner JC, Heggers JP, Harrison JW. Incidence of bacteremias related to endodontic procedures. II. Surgical endodontics Journal of Endodontics 1977;3(10):399-402.

Bender IB, Bender AB. Diabetes Mellitus and the Dental Pulp. Journal of Endodontics 2003;29(6):383-9.

Carmona IT, Dios PD, Scully C. An update on the controversies in bacterial endocarditis of oral origin. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 2002;93(6):660-70.

Carrión AB. Profilaxis de la endocarditis bacteriana. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirurgia Bucal 2004;9:37-51.

Curi MM, Kowalski LP. Osteorradionecrose de mandíbula e maxila. Revista brasileira de cirurgia de cabeça e pescoço 2003;31(2):49-53.

Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. Journal of Periodontology 1996;67:138-42.

Laporte DM. Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery 1999;81(1):56-9.

Lilly JP, Cox D, Arcuri M, Krell KV. An evaluation of root canal treatment in patients who have received irradiation to the mandible and maxilla. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 1998;86:224-6.

Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML et al. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia after intubation and dental procedures. Circulation 2004;109:2878-84.

Lopes HP, Siqueira Jr, Elias CN. Retratamento endodôntico. In: Lopes HP. Siqueira Jr. JF. Endodontia – Biologia e Técnica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.

Murrah VA, Merry JMW, Little JW, Jaspers MT. Compliance with guidelines for management of dental school patients susceptible to infective endocarditis. Journal of Dental Education 1987;51(5):229-32.

Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP. Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. Circulation. Journal of the American Heart Association 2008;118(8):886-96.

Pallasch TJ. Global Antibiotic Resistance and Its Impact on the Dental Community. Journal of the California Dental Association 2000;28:215-33.

Pallasch T. Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. Periodontology 2000, 1996;10:5-11.

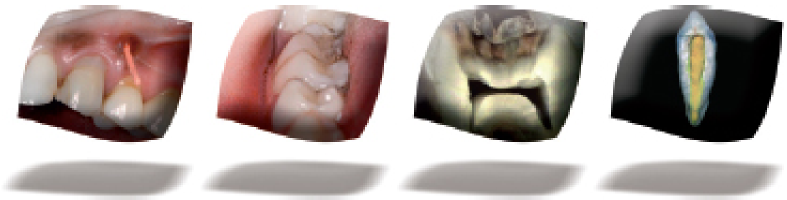
Silva JM, Marceliano MFV, Souza PARS, Lamarão SMS. Infecção endodôntica como fator de risco para manifestações sistêmicas: revisão da literatura. Revista de Odontologia da UNESP 2007;36(4):357-64.

Skaung N. Complicações sistêmicas de infecções endodônticas. In: Bergenholtz G, Horsted-Bindslev P, Reit C. Endodontia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. In: Silva JM, Marceliano MFV, Souza PARS, Lamarão SMS. Infecção endodôntica como fator de risco para manifestações sistêmicas: revisão da literatura. Revista de Odontologia da UNESP 2007;36(4):357-64.

Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The “incubation period” of subacute bacterial endocarditis. The Yale Journal of Biology and Medicine 1977;50(1):49-58.

Steiner M, Villablanca J, Kersey J et al. Viridans streptococcal shock in bone marrow transplantation patients. American Journal of Hematology 1993;42(4):354-8.

Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. Heart 2002;88:53-60.



9

Prescrição de Antibióticos, Conhecimento Farmacológico dos Cirurgiões-Dentistas e Prática da Automedicação

Ezilmara Leonor Rolim de Sousa, Gabriela Garcia Torino, Gabriela Bülow Martins e Rafael Guerra Lund

Os cirurgiões-dentistas fazem uso de medicamentos comumente empregados na prática clínica e são responsáveis pela prescrição de analgésicos, anti-inflamatórios e antimicrobianos, a grande maioria alopática e de uso sistêmico. Em virtude disso, são profissionais que precisam estar atentos aos critérios preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto ao uso racional dos fármacos.

As categorias de medicamentos mais prescritos pelos cirurgiões-dentistas incluem antibióticos, analgésicos narcóticos, anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos não narcóticos e fluoretos, tendo em vista que a Cirurgia, a Endodontia e a Periodontia são as especialidades da Odontologia que mais receitam medicamentos.

O profissional da saúde possui o dever legal de conhecer os aspectos farmacológicos dos medicamentos que prescreve, devendo também analisar criticamente a bibliografia oferecida pelos laboratórios farmacêuticos, bem como os resultados apresentados pelo uso do fármaco. Toda prescrição de medicamentos é baseada em aspectos éticos e legais, estando, portanto, o profissional prescritor sujeito à legislação de controle e às ações da Vigilância Sanitária. Contudo, estudos apontam vários problemas na prescrição de medicamentos pelo cirurgião-dentista e revelam que no Brasil milhões de prescrições geradas anualmente nos serviços públicos de saúde não apresentam os requisitos técnicos e legais imprescindíveis para a dispensação e administração segura dos medicamentos.

A prescrição é a fonte de informação da terapêutica farmacológica e pode ser feita por comunicação escrita ou verbal. A prescrição escrita é realizada mediante formulários de requisição enviados à farmácia; a prescrição verbal ocorre mediante relações interpessoais e profissionais. Alguns estudos revelam um grande número de profissionais que fazem uso de prescrições verbais, preterindo a forma escrita. Pontes (2002) analisou 509 prescrições odontológicas, das quais 78,8% estavam preenchidas incorretamente e 74,5% apresentavam posologia inadequada; observou, inclusive, prescrições inadequadas a gestantes, lactantes, crianças, pacientes hipertensos, portadores de diabetes, asmáticos e pacientes com distúrbios gástricos. Silva *et al.* (2007), ao analisarem 294 prescrições médicas em busca de causas para os erros de medicação, constataram que 34,7% delas estavam ilegíveis ou parcialmente legíveis e 94,9% estavam incompletas em um ou mais itens que devem constar da prescrição. Alguns autores, como Planells *et al.* (2002), sugerem o uso de prescrições eletrônicas para prevenir erros e efeitos adversos advindos do mau uso dos medicamentos.

De acordo com a OMS, em uma prescrição deve obrigatoriamente constar: nome, endereço e telefone do prescritor; data; nome genérico ou comercial do fármaco e concentração; forma farmacêutica e quantidade total; instruções e advertências; nome, endereço e idade do paciente e assinatura do prescritor. Para Barber (1995), quatro objetivos devem ser alcançados a fim de otimizar uma prescrição: máxima eficácia, mínimos riscos, mínimos

custos e escolhas do paciente respeitadas. Segundo Silva (1997), o cirurgião-dentista deve considerar três aspectos que não podem ser negligenciados na prescrição ao paciente: o cultural, uma vez que, na maioria das vezes, o paciente não tem maior aproximação com a linguagem médico-odontológica, sendo necessário cuidado com a linguagem escrita e verbal utilizada; o econômico, pois a prescrição deve ser proporcional ao poder aquisitivo do paciente, observando-se a quantidade de medicamento contida na embalagem, de modo que não haja desperdício do fármaco nem a possibilidade de posterior automedicação; e o científico, que diz respeito ao conhecimento farmacológico que o profissional deve ter sobre o fármaco prescrito.

O uso do nome genérico nas prescrições é fundamental para que se possa estabelecer competição no setor farmacêutico por meio de um mercado mais equilibrado e um uso mais racional dos medicamentos, permitindo, assim, a compra de medicamentos de menor custo para o paciente. Castilho, Paixão e Perini (1999), ao entrevistar 163 cirurgiões-dentistas de Belo Horizonte, observaram que 56,4% deles relataram utilizar o nome genérico do medicamento ao prescrevê-lo. Apesar disso, quando indagados sobre as prescrições feitas nas duas semanas anteriores à aplicação do questionário, citaram com maior frequência os nomes comerciais dos fármacos.

Devido ao Decreto Presidencial nº 793, de 5 de abril de 1993, o uso do nome genérico no receituário médico e odontológico tornou-se obrigatório, e, seis meses após a sua promulgação, deveria tornar-se obrigatório seu destaque nas embalagens. Contudo, o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2002) esclarecem que os profissionais do setor privado têm a liberdade de incluir ou não o nome genérico dos medicamentos em suas prescrições. Isso não ocorre com os profissionais do setor público, os quais têm a obrigação legal de receitar pelo nome genérico do medicamento.

As normas legais e técnicas vigentes no Brasil para a venda de medicamentos sem prescrição médica ou odontológica foram definidas pela ANVISA (2003). Esses medicamentos restringem-se àqueles cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas estão especificados na lista dos Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE), lista esta que integra a resolução 138/2003. Por via parenteral esses medicamentos exigem prescrição, e nos casos de associações medicamentosas ou de duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou sequencial, cujo grupo terapêutico e indicação terapêutica de pelo menos um de seus princípios ativos não se encontrarem especificados no GITE, obriga-se a venda de medicamento sob prescrição (art. 3º da RDC 138/2003). No Brasil, a prerrogativa para prescrição de medicamentos é exclusiva de médicos e de cirurgiões-dentistas (conforme configura a Lei nº 5.991/73 e o Decreto 74.170/74).

A classe dos antimicrobianos de uso sistêmico é muito prescrita pelos cirurgiões-dentistas, sendo, muitas vezes, considerada segura devido à sua especificidade, incidindo exclusivamente na microbiota bacteriana. Em estudo realizado por Sarkar, Das e Baral (2004), no Nepal, das 1820 prescrições analisadas, 66% continham antimicrobianos. A mesma incidência foi percebida por Demirbas, Gjermo e Preus (2006), os quais declararam que 71% dos 313 cirurgiões-dentistas entrevistados na Noruega utilizavam antibióticos para prevenir complicações gerais do tratamento e 80% prescreviam antibióticos para uso profilático, caso o paciente revelasse um histórico de endocardite. No Brasil, estudos como o de Castilho, Paixão e Perini (1999) comprovam que os antimicrobianos realmente são uma das classes de fármacos mais prescritas pelos cirurgiões-dentistas, e, segundo Diefenthaeler (2007), a maioria das prescrições de antibióticos, 89% da amostra de seu estudo, se dá de forma empírica pelos profissionais.

Na Odontologia, os profissionais utilizam principalmente informações sobre farmacologia e terapêutica oferecidas pelas escolas, seja durante a formação acadêmica, seja por meio de cursos de extensão após a graduação. O conhecimento do cirurgião-dentista sobre esses assuntos aliado ao adequado esclarecimento do paciente são fatores determinantes para o uso racional dos medicamentos. O uso não racional do fármaco deve-se, em grande parte, à existência de más práticas de prescrição pelos profissionais de saúde, que, por sua vez, têm origem na capacitação deficiente nas áreas de farmacologia e terapêutica. A falta de conhecimento, bem como informações imprecisas ou equivocadas acerca das propriedades e uso dos medicamentos, podem gerar decisões errôneas no momento da determinação do tratamento.

Silveira (1991) concluiu que a aplicação da terapêutica farmacológica se faz, num grande percentual, de forma insegura, identificando que o nível de conhecimento científico sobre medicamentos e suas prescrições por parte dos cirurgiões-dentistas é insuficiente e limitado. Britto, Castilho e Paixão (1996) relataram, em estudo realizado com 76 alunos do oitavo período da Faculdade de Odontologia da Universidade de Minas Gerais, que 75% mostravam-se inseguros em assumir a função de prescritor e tinham necessidade de maiores informações sobre farmacologia, sugerindo maior correlação do tema com a terapêutica clínica. Segundo Castilho, Paixão e Perini (1999), 30% de uma amostra de 163 cirurgiões-dentistas entrevistados não consideraram a farmacologia muito importante na sua

vida profissional e 44,8% declararam insuficientes seus conhecimentos na área. Demirbas, Gjermo e Preus (2006) confirmam esses achados, ao afirmar que 20% da amostra de 313 cirurgiõs-dentistas entrevistados na Noruega relataram desconhecer que a amoxicilina é uma penicilina.

A expectativa do paciente pode influenciar a prática da prescrição, havendo situações em que profissionais sentem-se pressionados e prescrevem medicamentos mesmo na inexistência de indicações apropriadas. Há também casos de antibióticos prescritos pelos profissionais de saúde como meio de "proteção" contra erros de omissão, "evitando", assim, alegações de negligência. Outro aspecto muito importante relacionado ao uso inadequado de antimicrobianos é a propaganda realizada pela indústria farmacêutica para divulgação de seus produtos, visto que, muitas vezes, o prescritor quer satisfazer o paciente, deixando-se levar pela pressão exercida pelos fabricantes que induzem o uso do que é mais moderno e mais oneroso.

A utilização de antimicrobianos está entre as principais preocupações mundiais quanto ao uso de medicamentos, principalmente quando se consideram as reações alérgicas, a automedicação e a resistência bacteriana. Na Odontologia a prática da automedicação com fármacos que necessitam de receita é habitual, seja por reutilização de uma prescrição prévia ou aquisição direta na farmácia, ocasionando o alívio dos sintomas e reduzindo a procura pelo cirurgião-dentista. A limitação de acesso a serviços de prevenção e assistência à saúde bucal para grande parte da população pode ser um dos fatores que levam à prática da automedicação, especialmente na presença da dor. Além disso, parte da população protela ao máximo o cuidado odontológico porque tem medo, ansiedade ou qualquer outro sentimento negativo relacionado ao cuidado profissional, enfrentando, por conta própria, tal condição até o momento do inevitável atendimento.

Segundo a OMS, a automedicação é a prática de ingerir substâncias de ação medicamentosa sem o aconselhamento ou acompanhamento de um profissional de saúde qualificado. Entretanto, entende-se que certo nível de automedicação é aceitável, desde que ocorra com responsabilidade. Dados revelam que a maior parte dos medicamentos consumidos por automedicação somente deveriam ser dispensados e consumidos mediante prescrição e acompanhamento médico e odontológico. O uso indiscriminado de medicamentos pode comprometer o tratamento adequado de determinadas patologias por mascarar os verdadeiros sintomas ou ainda provocar o aumento de erros nos diagnósticos, frente à dosagem utilizada, ao tempo de uso e ao aparecimento de efeitos indesejáveis.

Em estudo realizado por Haak (1989), 60% das automedicações foram irracionais do ponto de vista biomédico, sendo que muitas delas envolviam antibióticos, especialmente as tetraciclinas em doses subclínicas. Baños, Bosch e Toranzo (1991), observando pacientes ambulatoriais de uma universidade de Barcelona, avaliaram a automedicação em relação às odontalgias e concluíram que 70% dos pacientes com queixa de dor estavam sob efeito de automedicação analgésica, 55% deles fazendo uso de um único medicamento, 36% utilizando dois e 8% utilizando três. Já Stelter *et al.* (1997), por meio do estudo realizado no pronto atendimento odontológico de uma universidade em Curitiba, no Paraná, observaram que 78% dos pacientes faziam uso de automedicação, estando os antibióticos entre os medicamentos mais consumidos. Elevados índices de automedicação também foram presenciados no estudo de Penha *et al.* (2000), no qual se descobriu que 64% dos pacientes que procuraram por atendimento na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) faziam uso de automedicação. Leite *et al.* (2005) reforçam esses índices ao verificarem que 90,7% dos pacientes da clínica de cirurgia da FOUSP se automedicavam e 71,9% nunca haviam recebido orientações sobre automedicação.

Diante dos abusos em relação às prescrições, à utilização de antibióticos e à crescente resistência bacteriana, em novembro de 2010 a ANVISA implantou medidas mais restritivas para a prescrição e comércio de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianas. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010, as prescrições somente podem ser dispensadas quando apresentadas de forma legível e sem rasuras, por profissionais devidamente habilitados, e mediante receita de controle especial em duas vias, sendo que a 1ª via fica retida no estabelecimento farmacêutico e a 2ª via é devolvida ao paciente com o carimbo que comprova o atendimento. As prescrições devem conter as seguintes informações: nome do medicamento ou da substância prescrita sob a Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade (em algarismos arábicos e por extenso) e posologia; identificação do emitente: nome do profissional com sua inscrição no Conselho Regional ou nome da instituição, endereço completo, telefone, assinatura e marcação gráfica (carimbo); identificação do usuário: nome completo; e data da emissão. As receitas de antimicrobianos terão validade de 10 dias, a contar da data de sua emissão. Na farmácia devem ser anotadas, na receita, a identificação do comprador: nome completo, número do documento oficial de identificação, endereço completo e telefone (se houver); e a identificação do registro de dispensação: anotação da data, quantidade aviada e número do lote, no verso.

Recomenda-se que além das duas vias, obrigatoriamente entregues ao paciente, seja elaborada uma terceira via para ser anexada ao prontuário odontológico, constando nesta a assinatura do paciente em concordância com o recebimento das orientações concernentes ao uso correto da medicação na dose, à via de administração e ao período prescritos (Figuras 8.1 a 8.3).

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE
Nome completo:.......................   CRO:...........................UF:.......   Endereço e telefone:................   CIDADE:.......................UF:.....

1ª VIA – FARMÁCIA

Paciente:..

Endereço:..

Prescrição:..

....

....

....

....

....

Data: ____/____/____

Assinatura e carimbo

IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR	IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR
Nome:.. Ident.:................Órgão emissor:....... End.:.. Cidade:...............................UF:........ Telefone:..	Assinatura do Farmacêutico Data:..../..../....

Figura 8.1 Exemplo de 1ª via de receituário de controle especial.

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE
Nome completo:......................   CRO:...........................UF:.......   Endereço e telefone:...............   CIDADE:.......................UF:.....

2ª VIA – PACIENTE

Paciente:...

Endereço:...

Prescrição:...

....

....

....

....

....

Data: ____/____/____

Assinatura e carimbo

IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR	IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR
Nome:.. Ident.:................Órgão emissor:....... End.:.. Cidade:...............................UF:........ Telefone:..	Assinatura do Farmacêutico Data:..../..../....

Figura 8.2 Exemplo de 2ª via de receituário de controle especial.

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Nome completo:......................
CRO:............................UF:.......
Endereço e telefone:...............
CIDADE:.......................UF:.....

3ª VIA – PRONTUÁRIO

Paciente:..
Endereço:...
Prescrição:..
....
....
....
....
....

Data: ____/____/____
Assinatura e carimbo

Recebi o original em __/__/__ às __:__ hs e fui orientado sobre a necessidade da utilização correta da medicação na dose, via de administração e período descritos. Qualquer intercorrência ou dúvida deverei entrar em contato imediato com o(a) Dr.(a)______________

____
Assinatura do paciente

Figura 8.3 Exemplo de 3ª via de receituário de controle especial.

A automedicação tem sido prática constante da população brasileira, assim como as frequentes prescrições "preventivas" de antibióticos feitas pelos profissionais. Contudo, a partir do cumprimento das novas determinações da ANVISA sobre a dispensação de antibióticos, o uso indiscriminado desses medicamentos tornar-se-á extremamente limitado, impedindo a perpetuação e propagação da multirresistência bacteriana, bem como garantindo aos profissionais possibilidades de um diagnóstico mais preciso, sem intercorrências sintomáticas geradas pelo uso indevido desses fármacos.

Conclui-se que, apesar da legislação brasileira restringir a venda de antibióticos, a conscientização e a responsabilidade do profissional ao orientar e prescrever medicamentos a seus pacientes é primordial, sendo, portanto, imprescindível aos médicos e cirugiões-dentistas a busca por atualizações e a certificação de que sua conduta clínica condiz com as necessidades apresentadas e com os conhecimentos cientificamente comprovados.

Referências bibliográficas

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Medicamentos isentos de prescrição. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/ 2003/ rdc/ 138_03rdc.htm>. Acesso em: 07/12/2009.

Baños JE, Bosch F, Toranzo I. Self medication with analgesics. A study on odontalgia. Medicina Clinica (Barcelona) 1991;96(7):248-51.

Barber N. What constitutes good prescribing? British Medical Journal 1995;310(6984):923-5.

Britto TA, Castilho LS, Paixão HH. Os estudantes de Odontologia e a (in)segurança para prescrever medicamentos. Arquivos do Centro de Estudos do Curso de Odontologia 1996;32(1):51-64.

Castilho LS, Paixão HH, Perini E. Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões-dentistas, clínicos gerais. Revista de Saúde Pública 1999;33(3):287-94.

Demirbas F, Gjermo PE, Preus H. Antibiotic prescribing practices among Norwegian dentists. Acta Odontologica Scandinavica 2006;64(6):355-9.

Diefenthaeler HS. Avaliação da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em um Hospital Universitário de Passo Fundo/RS. 2007. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

Figueiredo RR. Uso racional de medicamentos na Odontologia: conhecimentos, percepções e práticas. 2009. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal da Bahia, Salvador.

Haak H. Padrões de consumo de medicamentos em dois povoados da Bahia- Brasil. Revista de Saúde Pública 1989;23(2):143-51.

Leite PSA, Deboni MCZ, Romano-Lieber NS, Traina AA. Automedicação na clínica de cirurgia da FOUSP. In: XII Reunião de Pesquisa e X Seminário de Iniciação Científica da Faculdade de Odontologia da FOUSP. 2005. Disponível em: <http://www.fo.usp.br/revistas/rpg/ EDICOES/RPG-3resumoIC.pdf>. Acesso em: 18/02/2011.

Ministério da Saúde – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos Genéricos – Oriente-se. 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/monitora/genericoscartilha.pdf>. Acesso em: 01/12/2009.

Penha SS, Sales LP, Koga LY, Vianna BS, Borsatti MA, Rocha RG. Perfil da automedicação de pacientes do Serviço de Urgência da FOUSP. Revista da Pós Graduação da FOUSP 2000;7:12.

Planells C, Cuellar MJ, Cortés EG, Marques R, Ferrer E, Garcia L, Quián G. Desarrollo e implementación de un sistema de prescripción eletrônica asistido en un hospital de tercer nível. In: VII Jornada sobre tecnologías de la información para la modernización de las administraciones públicas, 2002.

Pontes ERJC. Análise da prescrição de medicamentos dos cirurgiões-dentistas que atuam nas unidades de saúde de Campo Grande, MS. 2002. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo.

Sarkar C, Das B, Baral P. An audit of drug prescribing practices of dentists. Indian Journal of Dental Research 2004;15(2):58-61.

Silva M. Documentação odontológica. In: Compêndio de odontologia legal. Rio de Janeiro: Medsi, 1997. Apud: Brito EWG. A documentação odontológica sob a óptica dos cirurgiões-dentistas de Natal/RN. 2005. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

Silva AEBC, Cassiani SHB, Miasso AI, Opitz SP. Problemas na comunicação: uma possível causa de erros de medicação. Acta Paulista de Enfermagem 2007;20(6):272-76.

Silveira MCGS. Avaliação e diagnóstico do uso da terapêutica prática odontológica. 1991. Dissertação (Mestrado em Odontologia Social). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

Stelter CM, Kessel MN, Corrêa DL, Muñoz EMA. Automedicação em Odontologia. Jornal Brasileiro de Odontologia Clínica 1997;1(5):13-8.

Bibliografia

Avorn J, Solomon DH. Cultural and Economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. Annals of Internal Medicine 2000;133(2):128-35.

Barros AJD, Bertoldi AD. Desigualdades na utilização e no acesso a serviços odontológicos: uma avaliação em nível nacional. Ciência & Saúde Coletiva 2002;7(4):709-17.

Brito EWG. A documentação odontológica sob a óptica dos cirurgiões – dentistas de Natal/RN. 2005. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

Cardozo HF, Calvielli ITP. Considerações sobre as receitas odontológicas. Revista Odontólogo Moderno 1988;15(8):20-3.

Castro MS, Pilger D, Ferreira MBC, Kopittke L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário (1990-1996). Revista Brasileira de Saúde Pública 2002;36(5):553-8.

Cavallini ME, Bisson MP. Farmácia Hospitalar: Um enfoque em sistemas de saúde. 1. ed. São Paulo: Manole, 2002.

Ciancio SG. Medication´s impact on oral heath. Journal of the American Dental Association 2004;135(10):1440-8.

Dresch AP. Caracterização do nível de conhecimento sobre medicamentos prescritos e prevalência de automedicação por pacientes ambulatoriais odontológicos. 2008. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

Juyol MH, Quesada JRB. Odontología y automedicación: un reto actual. Medicina Oral 2002;5(7):344-7.

Lucchesi G. Medicamentos: nova orientação. Infarma 1993;2:33-4.

Lyra DP, Prado JM, Abriata JP, Pelá IR, Lyra DP, Prado JM, Abriata JP, Pelá IR. As prescrições médicas como causadoras de risco para problemas relacionados com os medicamentos. Seguimiento Farmacoterapéutico 2004;2(2):86-96.

Mason C, Porter SR, Madland G, Parry J. Early management of dental pain in children and adolescents. Journal of Dentistry 1997;25(1):31-4.

Mazzilli LEN. Urgência odontológica e prevalência da automedicação na população economicamente ativa de uma micro-área da cidade de São Paulo. 2008. Tese (Doutorado em Odontologia Social) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo.

Murrah VA, Merry JMW, Little JW, Jaspers MT. Compliance with guidelines for management of dental school patients susceptible to infective endocarditis. Jornal of Dental Education 1987;51(5):229-32.

OMS – Organização Mundial de Saúde. Guía de la buena prescripción: Manual práctico. Organización Panamericana de la Salud, 1998.

OMS – Organização Mundial de Saúde. Department of Essential Drugs and other Medicines. The role of Pharmacist in self care-medication, 2005.

Pallasch TJ. Global Antibiotic Resistance and Its Impact on the Dental Community. Journal of the California Dental Association 2000;28(3):215-33.

Preshaw MP, Meechan JG, Dodd MD. Self-medication for the control of dental pain: what are our patients taking? Dental Update 1994;21(7):299-304.

Rosa AL, Ferreira CM. Ansiedade odontológica: nível de ansiedade, prevalência e comportamento dos indivíduos ansiosos. Revista Brasileira de Odontologia 1997;54(3):171-4.

Sixel PJ, Lopes MB, Maia LC, Mandarino D. Observações atuais da prescrição de medicamentos em Odontologia. Revista Brasileira de Odontologia 1995;52(1):2-6.

Souaga K, Adou A, Amantchi D, Kouame P, Angoh Y. Self medication during orodental diseases in urban Ivory Coast. Odonto-stomatologie Tropicale 2000;23(90):29-34.

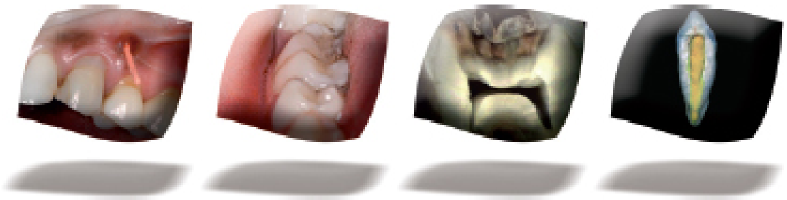
Souza Júnior UP, Pereira JV, Cavalcanti TM, Melo CAD. Avaliação do uso de medicamentos em Odontologia: uma abordagem em saúde pública. Revista Brasileira de Farmácia 2009;90(2):109-111.

Thornhill MH, Duxbury AJ. Dental prescribing: minimising the cost to the patient and NHS. British Dent Journal 1996;180:111-5.

Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica para dentistas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

WHO – World Health Organization. Teacher's Guide to good prescribing. Essentials Drugs and Medicine Policy, 2001.

WHO – World Health Organization. Antimicrobial Resistance. 2002. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>. Acesso em: 18/10/09.



Posfácio

Posfaciar um livro constitui um privilégio, pois significa a possibilidade de ler este livro antes da sua publicação, tornando o posfaciador corresponsável ao assinar as colocações do autor. A Ezilmara me proporcionou essa gratificante tarefa.

Lutadora desde os tempos da graduação, na Faculdade de Odontologia de Marília, no estado de São Paulo, Ezilmara foi galgando, passo a passo, as diferentes etapas de sua carreira, mestrado e doutorado, sempre com muito sacrifício, porém sem desanimar diante das dificuldades, culminando na fase em que se encontra hoje, coroando sua carreira com a publicação deste livro.

Nele, a autora expõe, de modo claro e conciso, o uso do antibiótico em Endodontia, com base em uma farta e atual literatura.

Distribuído em nove capítulos, o livro apresenta ao cirurgião-dentista o que ele precisa conhecer sobre a difícil arte de medicar seu paciente. Compõem também esta obra alguns pontos polêmicos amplamente discutidos na literatura.

Estão de parabéns a Dra. Ezilmara Leonor Rolim de Sousa e suas colaboradoras, Gabriela Garcia Torino e Gabriela Bülow Martins, pela obra celebrada à classe odontológica.

Prof. Dr. Clovis Monteiro Bramante
Doutor em Endodontia pela Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo – Bauru – SP.
Professor Titular da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.